

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

---

Année 1969

No 28

## THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Richard Georges BURKHARDT

né le 12 avril 1941 à Strasbourg  
Ancien externe des hôpitaux de Strasbourg

---

Hypoglycémie et cancer primitif du foie.

A propos d'un cas.

---

Président: M. J. STAHL, Professeur



# FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1969

No 28

## **THESE**

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

**Richard Georges BURKHARDT**

né le 12 avril 1941 à Strasbourg  
Ancien externe des hôpitaux de Strasbourg

---

**Hypoglycémie et cancer primitif du foie.**

**A propos d'un cas.**

---

Président: M. J. STAHL, Professeur



## FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

|                             |                  |
|-----------------------------|------------------|
| Doyen . . . . .             | MM. CLAVERT Jean |
| Doyens honoraires . . . . . | CALLOT Jacques   |
|                             | FONTAINE René    |
| Assesseur . . . . .         | CALLOT Jacques   |

- PROFESSEURS TITULAIRES

MEM.

|                      |           |                                                                |
|----------------------|-----------|----------------------------------------------------------------|
| ARON Claude          | . . . . . | Histologie                                                     |
| BASSET André         | . . . . . | Clinique Dermatologique                                        |
| BUCK Paul            | . . . . . | Chirurgie infantile                                            |
| CALLOT Jacques       | . . . . . | Parasitologie et Médecine Tropicale                            |
| CHAMBRON Jacques     | . . . . . | Physique Biologique                                            |
| CHAUMONT André       | . . . . . | Médecine Légale et Sociale                                     |
| CLAVERT Jean         | . . . . . | Embryologie et Morphologie Expérimentale                       |
| FONTAINE René        | . . . . . | Clinique Chirurgicale A                                        |
| GANDAR Robert        | . . . . . | Clinique Gynécologique et Obstétricale                         |
| GREINER Georges      | . . . . . | Clinique Oto-Rhino-Laryngologique                              |
| GROS Charles         | . . . . . | Electro-Radiologie                                             |
| JUNG Adolphe         | . . . . . | Chaire de Pathologie et Clinique<br>Sémiologique Chirurgicales |
| KAMMERER Théophile   | . . . . . | Clinique Psychiatrique                                         |
| KAYSER Charles       | . . . . . | Physiologie                                                    |
| KLEIN Marc           | . . . . . | Biologie Médicale                                              |
| KORITKE Jean Georges | . . . . . | Anatomie normale                                               |
| LE GAL Yvon          | . . . . . | Anatomie Pathologique                                          |
| MANDEL Paul          | . . . . . | Chimie Biologique                                              |
| METZ Bernard         | . . . . . | Physiologie Appliquée                                          |
| METZGER Henri        | . . . . . | Thérapeutique                                                  |
| MINCK Raymond        | . . . . . | Chaire de Bactériologie, Virologie<br>et Immunologie Générale  |
| MULLER Pierre        | . . . . . | Clinique de Maternité                                          |
| NORDMANN Jean        | . . . . . | Clinique Ophtalmologique                                       |
| OUDET Pierre         | . . . . . | Pneumo-Phtisiologie                                            |
| SACREZ Robert        | . . . . . | Pédiatrie et Puériculture                                      |
| SCHNEEGANS Ernest    | . . . . . | Pédiatrie et Puériculture                                      |
| SCHWARTZ Jean        | . . . . . | Pharmacologie et Médecine expérimentale                        |
| STAHL Jules          | . . . . . | Clinique Médicale B                                            |
| STEPHAN Frédéric     | . . . . . | Pathologie générale et expérimentale                           |
| ROHMER Francis       | . . . . . | Clinique Neurologique                                          |
| VEDRINE Jean         | . . . . . | Stomatologie                                                   |
| WAITZ Robert         | . . . . . | Hématologie                                                    |
| WARTER Julien        | . . . . . | Clinique Médicale A                                            |
| WEISS Alfred         | . . . . . | Clinique Chirurgicale B                                        |
| LAVILLAUREIX Jean    | . . . . . | Hygiène                                                        |
| N.....               | . . . . . | Hydrologie                                                     |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41553609\\_0028](https://archive.org/details/IA41553609_0028)

- PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL -

BRONNER Albert . . . . . Clinique Ophtalmologique  
KARLI Pierre . . . . . Biologie Médicale  
MARESCAUX Jean . . . . . Histologie  
MARX Charles . . . . . Physiologie  
MAYER Georges . . . . . Hématologie  
SEROR Joseph . . . . . Pathologie Chirurgicale  
WINCKLER Georges . . . . . Anatomie  
WITZ Jean-Paul . . . . . Clinique Chirurgicale B

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

BATZENSCHLAGER André . . Anatomie Pathologique  
BOLLACK Claude . . . . . Clinique Chirurgicale A  
BURGHARD Guy . . . . . Pneumo-Phtisiologie  
CHAMBON Pierre . . . . . Chimie Biologique  
DORNER Marc . . . . . Clinique Médicale B  
ISCH François . . . . . Clinique Neurologique  
JAHN Henri . . . . . Clinique Médicale B  
KIRN André . . . . . Hygiène  
MANTZ Jean Marie . . . . Clinique Médicale A  
MARCOUX François . . . . Médecine Légale

-----



- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES -

MM.

|                                  |                                                   |
|----------------------------------|---------------------------------------------------|
| ADLOFF Michel . . . . .          | Clinique Chirurgicale B                           |
| APROSIO Norbert . . . . .        | Anatomie                                          |
| ASCH Léopold . . . . .           | Clinique Médicale A                               |
| BLOCH Roger . . . . .            | Pharmacologie                                     |
| BLOCH Pierre . . . . .           | Electro-Radiologie                                |
| BOCKEL René . . . . .            | Clinique Médicale B                               |
| BRINI Alfred . . . . .           | Clinique Ophtalmologique                          |
| EBTINGER René . . . . .          | Clinique Psychiatrique                            |
| FINCKER Louis . . . . .          | Clinique Médicale B                               |
| GAUTHIER LAFAYE Pierre . . . . . | Département d'Anesthésiologie                     |
| GRENIER Jacques . . . . .        | Clinique Chirurgicale B                           |
| HERAN Jacques . . . . .          | Pathologie expérimentale                          |
| ISRAEL Lucien . . . . .          | Clinique Psychiatrique                            |
| JUIF Jean . . . . .              | Pédiatrie et Puériculture                         |
| KEILING Roger . . . . .          | Electro-Radiologie                                |
| KELLER Bernard . . . . .         | Gynécologie et Obstétrique (Maternité)            |
| KEMPF François . . . . .         | Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)          |
| KEMPF Yvan . . . . .             | Orthopédie et Traumatologie                       |
| KIENY René . . . . .             | Clinique Chirurgicale A                           |
| KREMER Michel . . . . .          | Parasitologie                                     |
| LANG Gabriel . . . . .           | Hôpital Orthopédique Stéphanie                    |
| LEVY Jean Marc . . . . .         | Pédiatrie et Puériculture                         |
| MALEVILLE Jean . . . . .         | Clinique Dermatologique                           |
| MAURER Charles . . . . .         | Clinique Médicale B                               |
| Mme MAYER Simone . . . . .       | Hématologie                                       |
| MEHL Jacques . . . . .           | Médecine Légale                                   |
| PHILIPPE Emile . . . . .         | Anatomie Pathologique                             |
| ROEGEL Emile . . . . .           | Pneumo-Phtisiologie                               |
| ROHMER Albert . . . . .          | Institut de Puériculture                          |
| SACREZ André . . . . .           | Clinique Médicale A                               |
| SCHAFF Georges . . . . .         | Physiologie                                       |
| SCHWINGT Eugène . . . . .        | Clinique Chirurgicale B                           |
| SIBILLY Abel . . . . .           | Clinique Chirurgicale A                           |
| VERGNES René . . . . .           | Physique Biologique                               |
| VINCENDON Guy . . . . .          | Chimie Biologique                                 |
| VOEGTLIN Raymond . . . . .       | Clinique Médicale A                               |
| WACKENHEIM Auguste . . . . .     | Electro Radiologie (Clinique Neurolo-<br>gique)   |
| WALTER Jean Pierre . . . . .     | Electro Radiologie                                |
| WARTER Pierre . . . . .          | Electro Radiologie (Clinique Chirur-<br>gicale A) |
| WEILL Jean Pierre . . . . .      | Clinique Médicale A                               |
| WILLARD Daniel . . . . .         | Pédiatrie et Puériculture                         |



- PROFESSEUR ASSOCIE -

M. PHILIPPIDES Demètre      Clinique Neurologique

- AGREGES -

|                   |              |
|-------------------|--------------|
| MM. CHAMPY Maxime | Stomatologie |
| FRANCK Robert     | Stomatologie |
| KLOTZ Gilbert     | O.R.L.       |

- AGREGES LIBRES -

|                 |                     |
|-----------------|---------------------|
| MM. BEYER Paul  | MM. KUHLMANN Daniel |
| FORSTER Emile   | KUNTZMANN Jean      |
| HOLLENDER Louis | MULLER Jean-Nicolas |

- DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE -

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE,      SINGER,      TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

- PROFESSEURS HONORAIRES -

|                |                     |
|----------------|---------------------|
| MM. ARON Max   | MM. ROHMER Paul     |
| BURGER Paul    | SCHMID Frédéric     |
| BENOIT Jacques | THIODET Jean        |
| ROEDERER Jean  | VINTEMBERGER Pierre |

---

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.



- SERMENT D'HIPPOCRATE -

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-----



A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

En témoignage de ma profonde affection.



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. STAHL

Professeur de Clinique Médicale  
Directeur de la Clinique Médicale B  
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a inspiré ce travail et nous  
a guidé dans sa réalisation.

Qu'il veuille bien trouver ici l'ex-  
pression de notre respectueuse admi-  
ration et notre profonde gratitude  
pour l'enseignement qu'il nous a donné  
ainsi que pour la grande bienveillance  
qu'il n'a cessé de nous témoigner.



A MESSIEURS LES MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BOCKEL

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre Juge.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. JAHN

Qui nous a fait profiter comme externe de son enseignement et de ses conseils.

Nous admirons en lui sa haute compétence et sa grande simplicité.

Qu'il soit assuré de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ L. FINKER

Qui nous a toujours accueilli avec une extrême gentillesse. Nous le remercions de bien vouloir juger notre travail.



AU DOCTEUR E. MERIAN  
Médecin-Assistant des Hôpitaux

Qui a été par son enseignement au lit  
du malade notre premier guide en médecine.

Qu'il trouve ici l'expression de notre  
profonde gratitude.

AU DOCTEUR B. PETER  
Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux

Dont l'amitié et les conseils nous  
furent d'une grande aide.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE  
et en particulier

A LA MEMOIRE DE MESSIEURS LES PROFESSEURS

P. MEYER et  
L. FRUHLING

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.G. KORITKE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BATZENSCHLAGER



HYPOGLYCEMIE ET CANCER PRIMITIF DU FOIE

A propos d'un cas.

-----



Depuis la description princeps par NADLER et WOLFER en 1929, une quarantaine de cas de Cancers primitifs du Foie avec hypoglycémie ont été décrits dans la littérature.

Dans le présent travail, nous rapportons l'étude d'une nouvelle observation.



- Chapitre I -

H I S T O R I Q U E

A.- Evolution des idées concernant les Hypoglycémies  
en général, et tumorales en particulier :

La chute du taux du sucre sanguin au-dessous de son niveau physiologique, entraîne un déroulement symptomatique précis : le Syndrome Hypoglycémique qui est de connaissance relativement récente.

Claude BERNARD le premier signala l'hypoglycémie chez l'animal au cours d'interventions expérimentales sur la moelle épinière ou à la suite de sections du plexus nerveux hépatique. Von MEHRING, en 1886, décela les mêmes modifications biologiques en étudiant l'action de la phlorizine chez l'animal.

La première constatation d'un abaissement de la glycémie chez l'homme fut faite par PORGES en 1909, au cours d'une maladie d'Addison.

En 1910, CUSHING décela une hypoglycémie spontanée chez un malade porteur d'une tumeur de l'hypophyse.



Dans leur rapport au Congrès Français de Médecine de Strasbourg (1921), AMBARD et CHABANIER ont retenu comme causes de l'hypoglycémie, les injections de phlorizine, l'hibernation, le jeûne ou l'ablation des surrénales.

Les conséquences cliniques de l'hypoglycémie n'étaient à cette époque pas encore connues.

C'est avec l'isolement de l'insuline en 1922 par BANTING et BEST, que l'hypoglycémie prit l'importance d'un syndrome biologique et clinique. Les deux auteurs canadiens découvrirent que l'hormone pancréatique qu'ils venaient d'isoler ne se bornait pas à faire baisser le taux du sucre sanguin, mais réalisait chez l'animal un complexe symptomatique bien déterminé qu'ils utilisèrent pour étalonner l'insuline.

L'application de l'insuline au traitement du diabète permit d'observer chez l'homme les accidents variés de cette thérapeutique que l'on trouve décrits indifféremment sous le nom de choc insulinique, d'intoxication glycoprive ou de complexe hypoglycémique. C'est ainsi que FISCHLER en 1923 réunit sous le nom d'intoxication glycoprive les signes nerveux qui accompagnent la chute de la glycémie. L'ensemble symptomatique engendré par la chute de la glycémie, mais sans qu'il y ait de corrélation absolue entre l'importance de l'hypoglycémie et la gravité des symptômes, est aujourd'hui bien connu.

Si des signes généraux, vasomoteurs et digestifs (sensation de faim) annoncent le début de l'accident hypoglycémique, qui, reconnu par les malades, s'amende après ingestion de sucre, la gravité des accès vient des signes nerveux et psy-



chiques susceptibles d'aboutir à un état comateux. L'hypoglycémie est ainsi caractérisée par ses critères biologiques et cliniques.

En 1924, HARRIS constate que l'injection d'insuline n'était pas indispensable à la réalisation du complexe hypoglycémique et que la même symptomatologie pouvait s'observer sous forme d'états d'hypoglycémie spontanée.

En effet, HARRIS rapporte cinq observations de malades présentant des accès hypoglycémiques dont il attribue la cause à un hyperinsulinisme spontané.

A partir de ce moment les étapes qui ont conduit à la connaissance des diverses étiologies des hypoglycémies spontanées ont été franchies rapidement. Nous nous contenterons de les résumer brièvement :

- en 1927, WILDER, ALLAN, POWER et ROBERTSON publient le premier cas d'hypoglycémie spontanée en rapport avec un carcinome des îlots de Langerhans. Une intervention chirurgicale exploratrice pratiquée par W.J. MAYO avait révélé un pancréas tumoral et une grosse métastase hépatique. La tumeur était riche en insuline comme l'ont confirmé les examens post-mortem.

Deux années plus tard, HOWLAND fait opérer un de ses malades d'un carcinome langerhansien. On assiste à la disparition post-opératoire des accès d'hypoglycémie et à la guérison du syndrome hyperinsulinique.



- en 1928, Mac CLENAHAN et NORRIS rapportent le premier cas d'adénome des cellules bêta du pancréas responsable de la mort de leur malade en hypoglycémie.

L'année suivante, GRAHAM opéra avec succès un malade porteur d'un tel adénome.

Après le carcinome, puis l'adénome, c'est l'hyperplasie des îlots de Langerhans qui a été incriminée par PHILLIPS au cours d'un syndrome d'hypoglycémie spontanée.

C'est en 1929, qu'ELLIOTT rapporta le premier cas d'hypoglycémie sévère associée à une tumeur extra-pancréatique. Il s'agissait en l'occurrence d'un cancer primitif du foie. L'observation d'ELLIOTT reprise et approfondie par NADLER et WOLFER sera exposée et commentée plus loin.

En 1930, DOEGE et POTTER décrivent l'association d'hypoglycémies sévères avec un volumineux fibrosarcome du médiastin.

Dans les années qui suivirent d'autres observations s'ajoutèrent à celles que nous venons de citer, mais surtout l'on vit des auteurs tenter d'élaborer des classifications reposant sur des critères cliniques, biologiques et étiologiques.

C'est ainsi que A. O. WHIPPLE, chirurgien à l'Université de Columbia, proposa en 1935 une triade symptomatique destinée à affirmer en présence d'une hypoglycémie spontanée, l'organicité susceptible de justifier une intervention chirurgicale.



Voici les signes proposés par WHIPPLE :

- une crise nerveuse survenant à jeun
- une glycémie inférieure à 0,50 au moment des accidents nerveux
- une amélioration des troubles par l'administration de sucre.

J.W. CONN, en 1947, a établi une classification étiologique (voir tableau I, page 7) des hypoglycémies spontanées. En raison de leur importance,

- l'hyperinsulinisme fonctionnel, étiologie de loin la plus fréquente dont le traitement est médical
- l'hyperinsulinisme organique où l'intervention chirurgicale s'impose
- les hypoglycémies d'origine hépatique, parmi lesquelles la carcinomatose diffuse, sont à distinguer plus particulièrement.



- Tableau N° 1 -

CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES HYPOGLYCEMIES SPONTANÉES

d'après CONN J.W.

I.- ORGANIQUE.- (Lésion anatomique reconnaissable)

A) - Hyperinsulinie

1°) - Adénome des îlots de Langerhans :

a) - isolé; b) - multiple; c) - aberrant.

2°) - Carcinome des îlots de Langerhans :

a) - localisé; b) - avec métastases.

3°) - Hypertrophie généralisée et hyperplasie des îlots de Langerhans.

B) - Affection hépatique

1°) - Angiocholite infectieuse ascendante

2°) - Hépatite toxique

3°) - Carcinomatose diffuse

4°) - Dégénérescence graisseuse ou "métamorphose graisseuse".

5°) - Glycogénose (maladie de Von Gierke).

C) - Hypofonction pituitaire (lobe antérieur)

1°) - Lésions destructives (tumeurs chromophobes, kystes).

2°) - Atrophie et dégénérescence (maladie de Simmonds).

3°) - Hypothyroïdie (secondaire à l'insuffisance hypophysaire).

D) - Insuffisance cortico-surrénale

1°) - Atrophie corticale idiopathique.

2°) - Granulomes infectieux destructifs.

3°) - Néoplasmes destructifs.

E) - Lésions du système nerveux central

(hypothalamus ou tige cérébrale : interférence dans la régulation nerveuse de la glycémie).

/...



II.- FONCTIONNELLE (pas de lésions anatomiques mais troubles fonctionnels)

- A) - Hyperinsulinie (déséquilibre du système nerveux autonome).

Fatigue hypoglycémique. Hypoglycémie nerveuse.  
Hypoglycémie fonctionnelle. Hypoglycémie de sécrétion.

- B) - Hyperinsulinisme alimentaire (absorption intestinale rapide). Après gastro-entérostomie. Après résection gastrique (partielle ou totale).

- C) - Glycosurie rénale (abaissement profond du seuil rénal pour le sucre).

- D) - Lactation

- E) - Travail musculaire intense prolongé.

III.- DIVERS

- A) - Factice (administration d'insuline subreptice).

- B) - Postopératoire

- C) - Inanition sévère

- D) - Inconnue.

-----



Cette classification permet de situer les hypoglycémies des cancers du foie par rapport à l'ensemble des hypoglycémies spontanées de l'adulte.

D'emblée nous envisagerons les problèmes étio-pathogéniques posés par l'hypoglycémie spontanée des cancers hépatiques.

L'hypoglycémie causée par un hépatome est-elle due aux mêmes mécanismes que celle qu'entraîne par exemple une hépatite toxique ou une atrophie jaune aiguë, c'est-à-dire la déchéance du rôle du foie dans la régulation de la glycémie? Il convient à ce propos de rappeler les importants travaux de MANN et MAGATH (1921 et 1927) qui ont démontré que seule une hépatectomie supprimant plus de 90 % du parenchyme donne lieu à des accidents hypoglycémiques.

Ou bien faut-il assimiler les tumeurs cancéreuses du foie s'accompagnant d'hypoglycémie sévère aux tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes, et admettre une hypersécrétion d'insuline ou de substances insuliniques (insulin-like), par la tumeur?

Dans cette dernière hypothèse on pourrait situer ces cas dans le cadre des syndromes endocriniens paranéoplasiques (LINQUETTE et LEPRAT). Toutefois, si quelques cas de tumeurs intra-thoraciques ou rétro-péritonéales avec hypoglycémie satisfont aux critères énoncés par F. WYSS (Tableau N° II page 10) et permettent de parler d'hormonogenèse ectopique (par exemple le cas d'AUGUST et HIATT), il n'en est pas de même pour les hépatomes.



- Tableau N° II -

CRITERES DE L'HORMONOGENESE ECTOPIQUE

d'après F. WYSS

Le tableau de l'hormonogenèse ectopique est complet, pour une hormone donnée, lorsqu'il satisfait aux conditions suivantes :

- 1) - Signes cliniques d'un excès de l'hormone en question;
- 2) - Taux plasmatique de l'hormone augmenté et élimination urinaire accrue de l'hormone ou de ses métabolites;
- 3) - Mise en évidence de l'hormone dans le tissu tumoral;
- 4) - Sécrétion de l'hormone par la tumeur n'obéissant pas au principe habituel de rétro-action;
- 5) - Tarissement de la glande endocrine normalement responsable de la production de l'hormone;
- 6) - Signes de production hormonale excessive disparaissant en cas d'ablation chirurgicale de la tumeur ou des métastases, voire de leur destruction par irradiation; syndrome endocrinien réapparaissant en cas de récurrence.



D'après la majorité des auteurs en effet, l'hypoglycémie dans les cancers du foie est due à l'activité métabolique intense, avec consommation excessive de glucose, de la part de la tumeur.

D'autres hypothèses ont encore été envisagées mais ce sont ces trois grandes théories que nous confronterons dans la discussion de notre observation et que nous relèverons le plus fréquemment lors de l'étude des divers cas publiés.

Nous terminerons cette partie historique et introductive en résumant l'observation princeps d'ELLIOTT remarquablement exposée en 1929 par NADLER et WOLFER.

Il est à noter que si certains travaux considèrent comme cas princeps l'observation de PARNASS et WAGNER datant de 1921, il s'agit là certainement d'une erreur. En effet, ces auteurs ont décrit le cas d'une fillette de 9 ans porteuse d'une énorme hépatomégalie ferme, régulière et lisse, qualifiée de tumeur, connue depuis l'âge de 3 mois et qui présentait un état d'hypoglycémie chronique pauvre en symptômes et compensée par une diététique adéquate. La description clinique, la négativité de la réponse à l'adrénaline, la chronicité de l'affection, nous font penser qu'il s'agissait vraisemblablement d'une maladie de Von GIERKE et non d'un cancer du foie.



B.- Observation princeps d'ELLIOTT rapportée par

NADLER et WOLFER

- Un homme de couleur, âgé de 30 ans est admis en clinique en vue d'une laparotomie exploratrice pour une tumeur épigastrique palpable, atteignant l'ombilic. Le malade présente de l'asthénie et des douleurs épigastriques.

A l'intervention fut découverte une tumeur nodulaire dure, de la taille d'une orange, située dans le lobe gauche du foie ainsi qu'une tumeur identique plus petite localisée dans le lobe droit.

Biopsie : = Adénocarcinome.

- Un mois plus tard, le malade est réadmis en coma. Glycémie = 0,40 g. Le malade sort de son coma après absorption d'un jus d'orange.

A l'examen, on constate toujours l'énorme tumeur et on note un amaigrissement considérable.

Par la suite, le malade présenta une succession d'accès hypoglycémiques tôt le matin caractérisés par : une fatigue intense, une diminution de la vision et une perte de conscience avec révulsion des yeux, mydriase, mouvements cloniques des membres, le tout durant de 10 à 30 minutes.



D'autres fois on notait simplement des épisodes de confusion mentale avec agitation, agressivité et revendication. Entre les crises, le malade se sentait bien, il ne présentait pas de signes d'insuffisance hépatique sévère.

Au début les troubles régressaient avec un jus d'orange, mais la fréquence des crises augmentant, un régime comportant 440 gr. d'hydrates de carbone et des repas supplémentaires à 3<sup>h</sup>, 9<sup>h</sup>, 16<sup>h</sup>, 22<sup>h</sup>, avec 18 gr. de glucose ne suffisaient plus pour empêcher les crises.

Il devint nécessaire de donner des repas sucrés toutes les heures, avec un total de 570 gr. de glucose par jour.

Bientôt le malade présenta une intolérance à l'alimentation orale. La mort survint après une succession d'accès hypoglycémiques avec respiration de Cheyne-Stokes, 4 mois 1/2 après l'intervention exploratrice.

La glycémie terminale était de 0,13 gr.

De nombreux examens complémentaires ont été pratiqués dont voici les résultats les plus intéressants :

#### Etude du métabolisme hydro-carboné

- Glycémies à jeun : 0,52; 0,27; 0,44; 0,35; 0,40  
(5 heures après 18 gr. de glucose)
- l'épreuve du jeûne a été jugée trop dangereuse.



- courbe glycémique pendant 24 heures :  
les chiffres les plus bas se situent à la fin de la nuit vers 3 h. c'est-à-dire 5 h. après la dernière prise de 18 gr. de glucose.
- hyperglycémie provoquée par voie orale après 88 gr. de glucose. (3 épreuves).
  - 1) glycémie au départ 0,40; flèche d'hyperglycémie importante 2,09 après 1 h.  
plateau d'hyperglycémie : 2,06 après 2 h. et 1,58 après 3 h.
  - 2) courbe analogue.
  - 3) glycémie de départ 0,60; flèche d'hyperglycémie à 1,60 après 1 h.  
plateau moins accusé 1,00 après 2 h. retour au taux initial de 0,63 après 3 h.
- Epreuve à l'adrénaline : injection de 1 mg. par voie sous-cutanée, pas d'hyperglycémie réactionnelle.
- Injection d'extrait pituitaire : pas d'hyperglycémie réactionnelle.

#### Etude des fonctions hépatiques

- Bilirubine directe : normale
- Epreuve à la B. S. P. : normale
- Cholestérol : normal.

Extraction d'Insuline du sérum : (méthode de DOISY, SOMOGYI, SHAFFER modifiée par FISCHER )

          négative après comparaison avec un témoin.



Examen Anatomo-Pathologique :

Foie : poids = 3,300 kg.

- envahi aux 4/5<sup>e</sup> par la volumineuse tumeur du lobe gauche et ailleurs par de nombreux nodules tumoraux proéminents ou ombiliqués.
- envahissement de la Veine Cave Inférieure.

Histologie : = tissus tumoral : composé de petites cellules polyédriques, foncées, en épais cordons le long des sinusoides et d'amas de grosses cellules claires.

Cordons et amas sont séparés par du tissu fibreux en quantité variable.

- parenchyme non tumoral :
  - à la limite de la tumeur, les cellules sont atrophiées à noyaux pycnotiques
  - ailleurs les cellules sont pâles, augmentées de taille avec deux ou plusieurs noyaux et contiennent de nombreux pigments granuleux bruns dorés.
  - tissu fibreux dense.

Poumons :

nombreux nodules métastatiques.

Ganglions lymphatiques :

envahis.

Conclusion : Cancer primitif du foie, multinodulaire, à point de départ hépatocellulaire.



Examen Spécial du Pancréas et de la Tumeur :

(Professeur BENSLEY - Chicago)

Pancréas : normal, les cellules  $\alpha$  et  $\beta$  sont en proportion normale et chargées en granules de sécrétion caractéristiques.

Tumeur : 1) Colorations spéciales pour mettre en évidence une sécrétion anormale d'insuline = négatif.

2) Recherche de glycogène (méth. de PFLÜGER)  
= négatif pour le tissu tumoral  
= 0,8 gr. % pour le parenchyme restant.

3) Extraction d'Insuline :

- pas d'insuline dans le tissu tumoral
- pas d'insuline dans le parenchyme restant.
- 100 U/kg. d'insuline dans le pancréas.

Dans la discussion, NADLER et VOLFFER éliminent un hyperinsulinisme comme cause de l'hypoglycémie qu'ils attribuent :

- à la réduction quantitative du parenchyme restant
- et à la diminution qualitative de ses capacités fonctionnelles représentées par l'insuffisance de ses réserves glycogéniques. Ils émettent l'hypothèse d'une incapacité des cellules restantes de stocker le glucose.

Par contre, les auteurs s'étonnent de l'absence d'autres déficits de la fonction hépatique.

-----



- Chapitre II -

OBSERVATION PERSONNELLE

recueillie à la Clinique Médicale B

A.- Etude clinique

Mr. M..., âgé de 48 ans, chauffeur de camion est adressé à la Clinique Médicale B, le 29.3.67 pour préparation médicale en vue d'une anastomose porto-cave.

L'anamnèse nous apprend que ce malade a présenté le 21.1.67, une importante hématomèse suivie de melaena. Il est admis au service de réanimation de la Clinique Chirurgicale B. L'examen clinique met en évidence des signes de cirrhose. Devant la répétition des hématomèses, la mise en place d'une sonde de BLAKEMORE s'avère nécessaire. Elle entraîne l'arrêt des hémorragies.

Dans les suites, la cirrhose se décompense avec l'apparition d'une ascite qui cède rapidement à un traitement par Spirolactones.

Etant donné la suspicion de varices oesophagiennes au transit baryté, une splénoportographie est pratiquée le 13.2.67. Elle confirme le diagnostic présumé d'hypertension portale par cirrhose hépatique.



A sa sortie de clinique, le 16.2.67, le malade va bien, son bilan humoral montre encore de légers signes d'atteinte hépatique :

bilirubinémie 3,37 mg/l;

cholestérol 1,25 g/l.

Mac Lagan à 40 U. V.

Un régime hépatique et la suppression de boissons alcoolisées sont recommandés.

Un mois plus tard, le 15.3.67, le malade présente un nouvel épisode d'hématémèse et de melaena. Une sonde de Blakemore est remise en place à la Clinique Chirurgicale B, mais lorsqu'elle est retirée au bout de 3 jours, les hémorragies se reproduisent de façon abondante. Elles sont accompagnées d'un ictère et d'une importante ascite. L'amaigrissement est considérable.

C'est alors que le malade est transféré à la Clinique Médicale B pour préparation médicale en vue d'une anastomose porto-cave.

L'étude des antécédents nous apprend que cet ancien prisonnier de guerre allemand a présenté en 1946, lors de sa captivité deux poussées ictériques, à 6 mois d'intervalle, chacune d'une durée de 3 à 4 semaines.

En novembre 1966, il a présenté deux pertes de connaissance sur les lieux de son travail. Un électroencéphalogramme a montré un tracé dans les limites de la normale au repos, mais une sensibilité un peu augmentée à l'hyperpnée.



A l'examen d'admission on est frappé par la maigreur considérable de ce malade, et la présence d'une volumineuse ascite, avec circulation collatérale et oedèmes des membres inférieurs.

On note des angiomes stellaires au niveau de la face et du thorax et un ictère généralisé mais modéré.

Le foie qui semble agrandi ne peut être délimité avec précision, en raison de l'ascite. Le rythme cardiaque est accéléré à 100/mn. La T.A. est de 13/8.

Le malade est dyspnéique, il présente un épanchement pleural bilatéral, prédominant à la base droite.

On conclut au terme de cet examen d'entrée à une cirrhose hépatique avec poussée ictéro-ascitique post hémorragique.

#### Evolution clinique au service :

Dès le lendemain de l'admission, le 30.3.67, les hémorragies reprennent sous forme de melaena, puis d'hématémèses. Une sonde à ballonnets est posée à nouveau, un traitement hémostatique et des transfusions sont pratiqués. La sonde peut être retirée au bout de 3 jours. L'examen des selles montre une réaction de Gaïac positive durant tout le premier mois de l'hospitalisation. Un nouvel épisode de melaena, le 18.4.67, nécessite la reprise des transfusions et la poursuite du traitement hémostatique. Les autres éléments du traitement comprennent de la Néomycine per os pour prévenir l'hyperammoniémie, de



l'Aldactone et un régime sans sel.

Au point de vue biologique, on note :

- Hémoglobine : 68 % à 78 % (50 % lors des hémorragies)
- Erythrocytes : 3 410 000 à 3 370 000 chiffre le plus bas.
- Leucocytes : 11 800 (Poly. 77; lympho. 12; Eosino. 4  
Baso. 3; Mono. 4).
- V. S. : 4/7
- Glycémie : 1,0 g.
- Urée : 0,25 g.
- Electrolytes : Cl : 101,5 méq.  
Na : 132,5 méq.  
K : 4,1 méq.
- Cholestérol : 2,18 g.
- Protéines : 5,25 g. % (Alb. 2,25 g.%; Glob. 3,00 g. %  
 $R \frac{A}{G} = 0,7$ )
- Bilirubine totale : 8,7 mg. %; conjuguée : 5,2 mg %
- Hanger : + à la 24<sup>e</sup> heure; Thymol 4,0
- Transaminases : GO = 60 u.; GP = 25 u.
- Prothrombine : 50 %

Urines :

Sucre ø

Albumine ø

On est frappé par le fait que malgré la sévérité du tableau, les tests hépatiques ne sont que modérément perturbés.

Les examens radiologiques confirment les constatations de l'examen clinique. Thorax : épanchement pleural de



la base droite, silhouette cardiaque normale. Le transit baryté montre des images suspectes de varices oesophagiennes. On ne voit pas d'image ulcéreuse gastrique ou duodénale et le cadre duodénal n'est pas déformé.

Après 5 semaines de traitement diurétique par Spirolactones (Aldactone 2 x 100 mg/j.), de régime sans sel et après 2 ponctions d'ascite, le poids du malade passe de 59 kg 900 à 47 kg 500. Le liquide d'ascite Rivalta négatif, contient 40 g. d'albumine, 1,44 g. de glucose, des électrolytes aux mêmes taux que dans le sang mais ni germes, ni cellules néoplasiques.

C'est le 9.5.67, que le médecin du service, lors de la visite du matin, se trouve en présence d'un malade très abattu et adynamique. Il fait doser la glycémie du malade encore à jeun; celle-ci est de 0,37 g. o/oo.

Un interrogatoire approfondi révèle que le malade éprouvait depuis quelque temps déjà des accès nocturnes de faiblesse, qui s'accompagnaient de sudations et surtout de faim impérieuse. Ces accès se reproduisaient deux à trois fois par nuit et étaient régulièrement calmés par l'ingestion de quelques tranches de pain.

A partir de ce moment, l'attention tant au point de vue clinique que biologique est attirée par ces manifestations indiscutablement hypoglycémiques.

On observe au cours de la nuit suivante, un malaise avec tendances lipothymiques, des sueurs, des vertiges et surtout une sensation de faim impérieuse. Le tout est calmé par



l'ingestion de sucre.

La glycémie au moment du malaise nocturne est de 0,30 g/ o/oo. Les jours suivants ces malaises vont se succéder, malgré un régime enrichi en hydrates de carbone.

Le plus souvent, la prise de sucre per os suffit à les calmer.

Mais le matin du 24.5.67, le malade est dans un état subcomateux, ses réflexes sont vifs, il présente un Babinski bilatéral et d'abondantes sueurs.

Des perfusions répétées de sérum glucosé à 30 % seront dès lors nécessaires, pour éviter les crises hypoglycémiques.

Des répercussions de l'hypoglycémie sur le coeur et sur le système nerveux central ont pu être objectivées grâce aux examens électrocardiographiques et électroencéphalographiques pratiqués à des moments adéquats.

1) E.C.G. : - avant la découverte de l'hypoglycémie :

"troubles de la repolarisation ventriculaire intéressant les parois du ventricule droit et dont la nature est difficile à préciser." On avait suspecté des perturbations électrolytiques.

- pendant la période d'hypoglycémie sévère :

"aggravation des troubles de la repolarisation ventriculaire, plus marqués au niveau du ventricule droit; on constate un aplatissement de T et des T négatifs surtout en  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ ".



- après la mise en route de perfusions glucosées continues :

"disparition des troubles de la repolarisation avec une nette réascension de T dans toutes les dérivations."

2) E.E.G. : - Il met en évidence une activité de base dysrythmique couvrant les deux hémisphères ainsi que des réactions d'arrêt paradoxales.

A la suite de l'injection de sérum glucosé hypertonique l'activité de base s'améliore nettement et les réactions d'arrêt redeviennent correctes.

Parallèlement à l'accentuation de la symptomatologie hypoglycémique, on assiste à une aggravation des signes de décompensation hépatique : intensification de l'ictère, augmentation de l'ascite, réapparition d'un épanchement pleural. Des ponctions d'ascite répétées sont nécessaires. Le liquide est identique à celui des premières ponctions. La recherche de cellules néoplasiques est négative.

La ponction pleurale ramène 700 cc de liquide sans germes et sans cellules néoplasiques, sa teneur en amylases est de 6 U. Wohlgemuth.

Au point de vue biologique, cette décompensation se traduit par une ascension de la bilirubinémie à 12,3 mg % (bilirubine directe : 10,0 g.%), un affaïssement du taux des albumines à 2,25 g.% (Protéines totales : 5,25 g. % et  $R \frac{A}{G} = 0,7$ ); une nette baisse de la chlorémie à 91 meq., de la natrémie à



123 meq. et de l'urée à 0,18 g. o/oo. Le potassium est à 5 meq.

Le 25.5.67, un traitement d'épreuve au Diazoxide, sulfamide hyperglycémiant, est mis en route, à raison de 300 mg par jour. Cette thérapeutique est inefficace. La glycémie reste à des niveaux très bas, 0,40 o/oo et une fois même 0,16 g. o/oo. Des perfusions continues de sérum glucosé à 30 % sont administrées. Elles ont pour effet de maintenir artificiellement la glycémie à des taux normaux ou même quelquefois très élevés. Mais très rapidement après l'arrêt de la perfusion, on assiste à un retour aux niveaux hypoglycémiques.

Le malade continue à dépérir. L'exitus se produit le 2.6.67.



B.- Examen anatomo-pathologique  
(Professeur BATZENSCHLAGER)

L'Autopsie met en évidence les faits suivants :

L'aspect du cadavre est verdâtre. Les conjonctives sont fortement ictériques. Le système cardio-vasculaire, les ganglions cervicaux et thoraciques et la thyroïde sont normaux. L'oesophage présente de nombreuses varices saillantes dans sa lumière. Les poumons sont le siège d'une congestion oedémateuse très évoluée.

Organes abdominaux :

On trouve 4,5 l d'ascite jaunâtre dans le péritoine. Les ganglions mésentériques et la rate sont normaux, de même que les voies biliaires qui sont perméables. La vésicule biliaire contient de nombreux petits calculs. Les surrénales présentent un cortex assez mince. Les reins sont macroscopiquement normaux. Les testicules sont atrophiés.

Par ailleurs, l'encéphale, la moelle épinière et le squelette sont normaux.

Le pancréas est de forme et de taille normale.

Le foie pèse 2500 g. Sa surface a un aspect bigarré, elle est de teinte verdâtre et brunâtre. Elle est recouverte de nombreuses saillies correspondant à des nodules cancéreux ayant un diamètre allant de quelques mm à 1 cm. Leur consistance est variable, soit dure, soit molle.



Le lobe droit présente quatre surélévations au niveau de sa face diaphragmatique, de la grosseur d'un poing, de consistance très molle et fluctuante. A la coupe : les nodules de la surface apparaissent sous forme d'innombrables plages vert foncé. Leur consistance est très molle. Certaines plages affaissées sont constituées de tissu nécrotique. D'autres nodules sont facilement clivables. Ils représentent la propagation du cancer au système porte intra-hépatique. Le reste de la glande se présente sous forme de plages fibreuses très denses entourant des plages ayant la consistance du tissu hépatique et correspondant à des nodules de régénération.

Diagnostic histologique (Professeur BATZENSCHLAGER)

Foie

1) - "Cancer primitif multinodulaire constitué par un épithélioma hépatocellulaire avec plusieurs particularités structurales :

Il existe des plages d'entassement de cellules polyédriques à noyau central, à cytoplasme clair, finement granuleux, certaines de ces cellules se disposant autour de thrombus biliaires : épithélioma hépatocellulaire dit sécrétant.

Les proliférations de cellules polyédriques deviennent fréquemment cylindriques, toujours à cytoplasme clair, très finement granuleux, agencées en tubes ou en formations tubulo-papillaires, délimitées par un revêtement endothéliforme ou endothélial, correspondant à des parois de lacs capil-



lares. Lorsque certaines travées cellulaires reposent d'un côté sur le revêtement endothélial et de l'autre côté délimitent une micro-vésicule remplie de bile, le noyau des cellules est habituellement déporté au "pôle biliaire".

Dans l'abondante fibrosclérose entourant de minuscules nodules parenchymateux en voie d'atrophie, on retrouve d'authentiques néocanaux biliaires en même temps que des travées épithéliomateuses disposées en canaux biliaires, à revêtement carcinomateux formé de cellules cubiques à cytoplasme très abondant et à volumineux noyaux. De telles dédifférenciations canalairees sont peu fréquentes dans ce cancer hépatocellulaire.

Les nodules les plus volumineux sont largement nécrosés au centre.

2) - La cirrhose est à fibrosclérose annulaire, délimitant des nodules de taille variée, sans stéatose. Ce sont là les seuls arguments, d'ailleurs très incomplets, permettant d'évoquer une éventuelle étiologie post-hépatitique de cette cirrhose nodulaire.

A noter que l'on trouve de multiples envahissements carcinomateux de branches veineuses du système porte.

#### Ganglions lymphatiques

Cinq petits ganglions lymphatiques sont indemnes de métastases.



### Pancréas

Six prélèvements de pancréas montrent de nombreux îlots de Langerhans sans lésion notable. Parenchyme exocrine subnormal. Certains segments veineux situés dans le tissu adipeux péri-pancréatique sont le siège de coussinets d'apposition fibreuse excentrique sur l'intima : petite thrombose pariétale organisée?

Dans un segment veineux de calibre plus volumineux, thrombose murale excentrique en voie de cicatrisation. Artère subnormale.

### Rate

Fibrosplénie de stase dans la pulpe rouge, les corpuscules de Malpighi étant partiellement atrophiés.

### Reins

Le revêtement épithélial des tubes contournés est fréquemment à cellules augmentées de volume, à cytoplasme clair, évoquant une néphrite épithéliale osmotique, d'intensité modérée. Pas de lésion glomérulaire.



### Conclusion

Epithélioma hépatocellulaire (de la variété à cellules claires de disposition vésiculaire ou trabéculo-vésiculaire, encore appelé sécrétant, adéno-hépatome, épithélioma semi-adénomateux), développé sur la base d'une cirrhose nodulaire et micronodulaire.

Pyléthrombose cancéreuse intrahépatique".



C.- Exploration du métabolisme glucidique,

telle qu'elle a été pratiquée chez notre malade, dans le but :

- d'affirmer l'organicité de l'hypoglycémie,
- de préciser son étiologie,
- de comprendre son mécanisme physio-pathologique.

A cet effet, les examens suivants ont été pratiqués :

A) - Exploration de la glycémie

(les glycémies ont été déterminées au Technicon).

- 1.- Dosages répétés de la glycémie à jeun.
- 2.- Enregistrement continu de la glycémie pendant une période de 7 heures.
- 3.- Dosages de la glycémie lors des accidents hypoglycémiques.
- 4.- L'épreuve du jeûne.

B) - Tests dynamiques

- 1.- Epreuve d'hyperglycémie provoquée per os.
- 2.- Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse et détermination du coefficient K d'assimilation glucidique.
- 3.- Epreuve au Glucagon.
- 4.- Epreuve au Diazoxide.

C) - Dosages du Glycogène :

dans la tumeur, le parenchyme hépatique et le muscle.



D) - Dosages de l'insuline immunoréactive :

dans la tumeur et le parenchyme hépatique (méthode radio-immunologique, selon la technique de Hales et Randle).

- Les résultats obtenus :

A) - Exploration de la glycémie :

1) Les glycémies du matin sont très basses. Voici les chiffres relevés depuis la constatation de l'hypoglycémie le 9.5.67, jusqu'au moment de l'exitus le 2.6.67 :

0,37; 0,30; 0,30; 0,26; 0,22; 0,38; 0,38;  
0,49; 0,16.

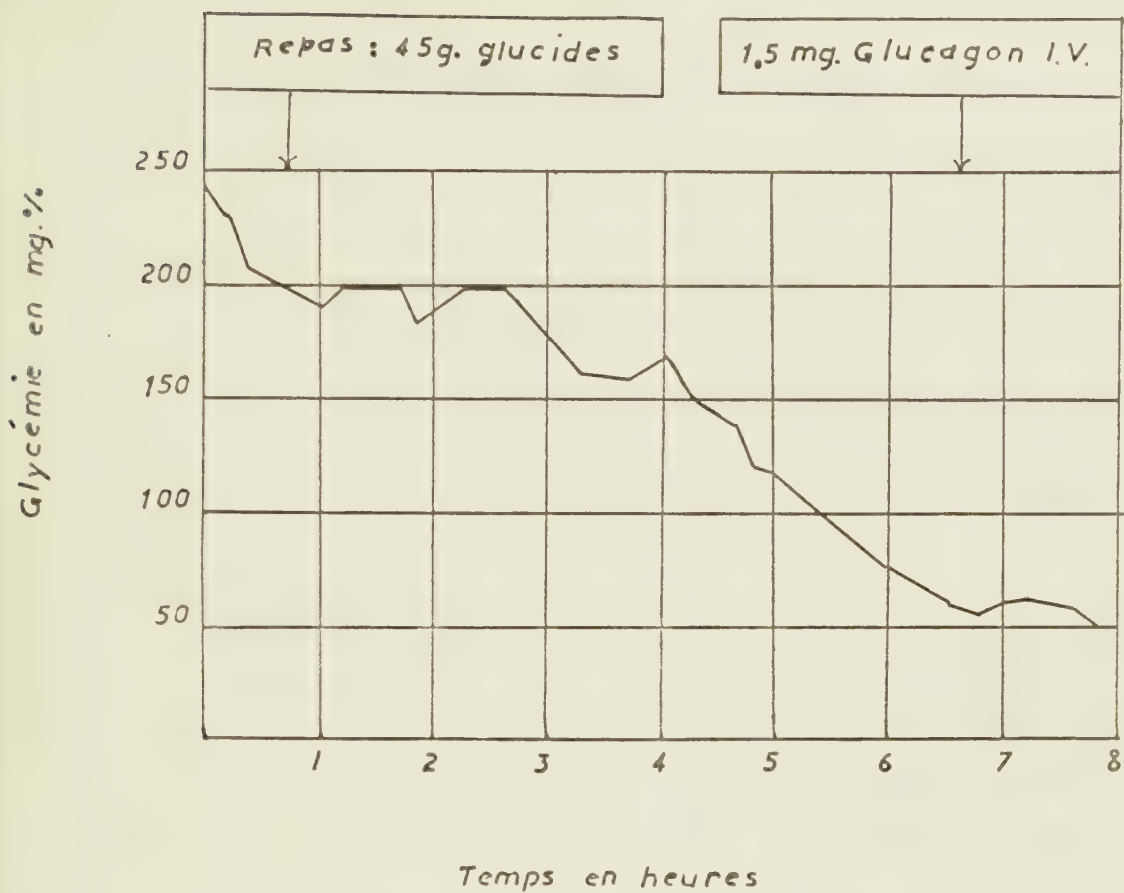
A aucun moment donc, la glycémie à jeun n'a dépassé 0,50 g. o/oo et en moyenne elle a été de 0,30 g. o/oo.

2) L'enregistrement continu de la glycémie a été fait à l'aide de l'auto-analyseur Technicon pendant une durée de 7 heures, de 14 heures à 21 heures le 12.5.67.

La courbe d'enregistrement montre qu'après un repas contenant 45 g d'hydrates de carbone, la glycémie, après quelques fluctuations, atteint les niveaux hypoglycémiques après une période de 6 heures. (Voir Fig. I).

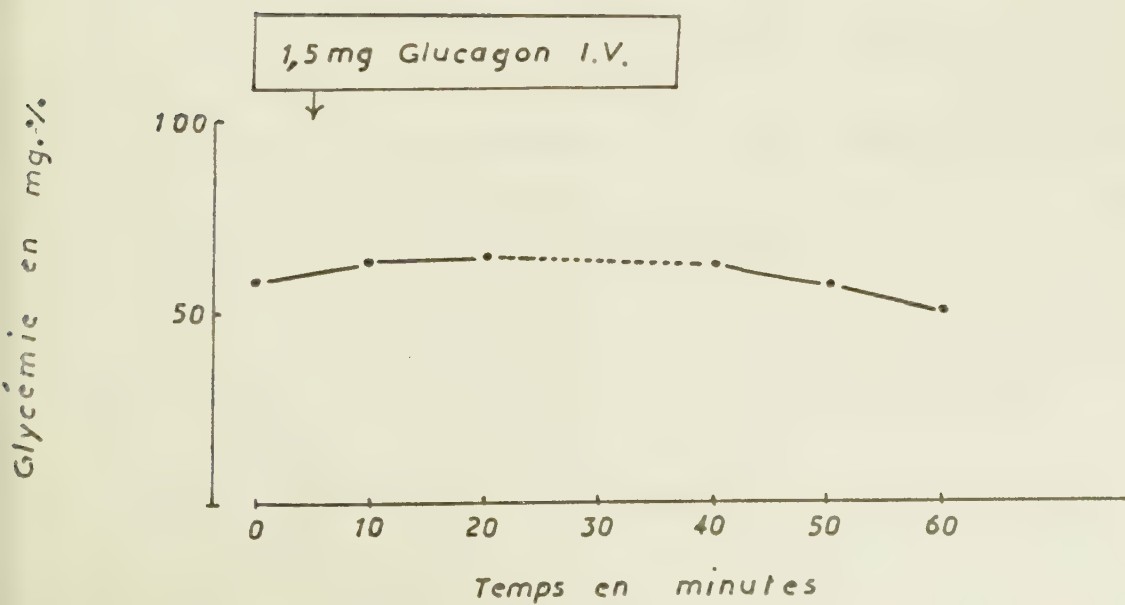


# ENREGISTREMENT CONTINU DE LA GLYCEMIE (Fig. I)



## EPREUVE AU GLUCAGON

( Fig. II)





3) La glycémie lors des malaises hypoglycémiques :

- lors d'un malaise nocturne on a trouvé 0,30 g o/oo.
- au moment d'un accès de sueurs profuses le matin, 0,38 g o/oo
- à l'issue d'un jeûne de 7 heures, 0,14 g o/oo.

4) Une épreuve du jeûne est faite le 23.5.67

Le matin à 4 h. le malade reçoit un bol de lait et 20 g. de sucre, un petit déjeuner à 8 h 30 et un repas à 10 heures.

A 16 h la glycémie est à 0,40 g o/oo

A 17 h la glycémie est à 0,18 g o/oo

A 17 h 30 la glycémie est à 0,14 g o/oo

Les malaises hypoglycémiques obligent à l'arrêt de l'épreuve après un jeûne de 7 heures.

Le caractère organique de cette hypoglycémie est admis pour les raisons suivantes :

- la glycémie à jeun est régulièrement inférieure à 0,50 g. o/oo (ceci malgré un régime enrichi en hydrates de carbone).
- la glycémie est très basse au moment des malaises qui sont améliorés par l'administration de sucre.
- une épreuve de jeûne véritable est impraticable.
- la diminution progressive de la glycémie lors de l'enregistrement continu.



B) - Les explorations dynamiques

Destinées à préciser le type de cette hypoglycémie organique.

- 1) Les épreuves d'hyperglycémie provoquée per os, ont été pratiquées par ingestion de 50 g. de glucose et dosages de la glycémie toutes les demi-heures. (Voir Fig. III).

Les courbes 1, 2 et 3 sont à peu près superposables. On peut constater une flèche d'hyperglycémie importante compte tenu du point de départ très bas.

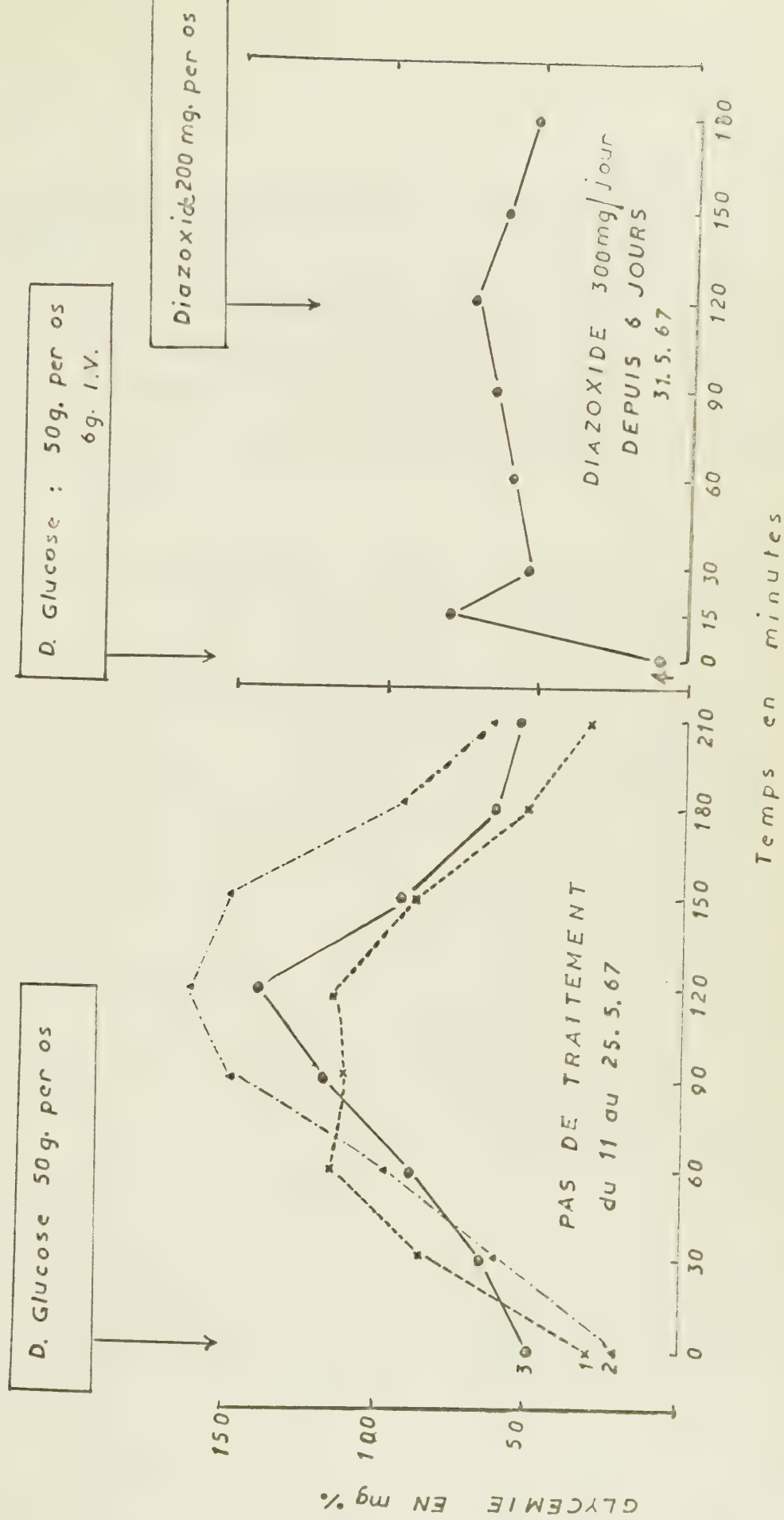
L'amplitude de cette flèche est de 1,18; 1,56 et 1,40 g. o/oo.

Son horaire se situe entre la 60<sup>e</sup> et la 120<sup>e</sup> minute. Il convient de souligner pour les trois courbes, la rapidité de la chute vers les niveaux hypoglycémiques de départ. Ils sont atteints entre la 180<sup>e</sup> et la 210<sup>e</sup> minute.

La courbe 4 est différente: malgré la charge glycémique importante (50 g. de glucose per os et 6 g. par voie intra-veineuse) et la prise de 2 comprimés de diazoxide à la 120<sup>e</sup> minute, la courbe est plate. Cette dernière épreuve a été réalisée en fin d'évolution, 2 jours avant l'exitus du malade.



## EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE





2) L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse, a été pratiquée par injection I.V. de 0,33 g. de dextrose/kg. La courbe obtenue grâce à des prélèvements pratiqués, de 10 mn. en 10 mn. a été transcrite en coordonnées semi-logarithmiques. La pente de la droite obtenue exprime le coefficient K d'assimilation glucidique de CONARD. Il a été de 1,3 c'est-à-dire normal.

3) L'épreuve au Glucagon : (Fig. II)

Lors d'un enregistrement continu, la glycémie étant descendue à 0,58 g o/oo, on injecte par voie intra-veineuse 1,5 mg de Glucagon.

L'augmentation de la glycémie est à peine sensible. La réponse au Glucagon est donc insignifiante. Comme le Glucagon stimule la glycogénolyse hépatique on peut en déduire que la réserve glycogénique du foie est quasi nulle.

En effet, le taux du glycogène hépatique a été trouvé très diminué.

L'effet d'une insulino-sécrétion pancréatique stimulée par le Glucagon est d'interprétation difficile au cours de cette épreuve insuffisamment prolongée et en l'absence d'une mesure concomitante de l'insulinémie.

4) L'épreuve au Diazoxide :

L'administration per os de 200 mg de diazoxide au cours d'une épreuve d'H. G. P. (Fig. III, courbe 4) n'a eu aucune action sur l'hypoglycémie.



C) Dosage du Glycogène :

Le glycogène est dosé par la méthode à l'anthrone :  
après extraction potassique, filtration et détermination directe par colorimétrie à l'anthrone.

Les résultats obtenus sur le matériel d'autopsie sont les suivants :

Foie : 0,36 mg. pour 100 g. (normalement 1,5 à 6 g.%)

Tumeur : 0,46 mg. pour 100 g.

Muscle : 0,59 mg. pour 100 g. (normalement 0,6 g. %).

La teneur en glycogène est donc très diminuée dans ces différents tissus.

D) Dosage de l'insuline immunoréactive (Méthode de Hales et Randle) dans la tumeur et le foie après extraction à l'alcool-acide :

Tumeur : néant

Foie : néant

Nous ne rapportons pas les dosages d'insulinémie qui ont été pratiqués au cours d'épreuves d'H. G. P., leurs résultats étant incertains et ininterprétables.

-----



- Chapitre III -

LES HEPATOMES HYPOGLYCEMIANTS D'APRES LES DONNEES  
DE LA LITTERATURE

A.- Généralités

A la lumière des cas rapportés dans la littérature, nous allons tenter dans ce chapitre de préciser les caractéristiques cliniques, biologiques et surtout physiopathogéniques des hépatomes hypoglycémiants.

Les hépatomes hypoglycémiants sont séparés par certains auteurs des tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes (TEPH) et groupés sous le nom de syndrome de Nadler, Wolfer, Elliott.

En ce qui concerne la fréquence de ce syndrome, on relève dans les revues générales récentes consacrées aux TEPH, les données suivantes :

- BARENGHI (1966), compte 120 TEPH  
    comprenant 70 tumeurs d'origine mésenchymateuse et  
                    50 tumeurs d'origine épithéliale parmi lesquelles  
                    31 hépatomes.



- PAPAIOANNOU (1966) dans un travail remarquable cite des chiffres plus importants repris par
- FROESCH en 1968. Il s'agit de 145 TEPH parmi lesquelles 35 hépatomes.
- LAURENT (1967) rapporte dans sa thèse une quarantaine de cas d'hépatomes hypoglycémiantes publiés.

Ce dernier chiffre est probablement au-dessous de la vérité. En effet, certains auteurs chinois, HOU, CHAO et coll. dans des publications portant sur des séries importantes d'hépatomes indiquent que l'hypoglycémie est symptôme peu rare sans toutefois indiquer le pourcentage exact.

Quoi qu'il en soit, sur la quarantaine de cas publiés nous en avons retenu 28 particulièrement bien étudiés, que nous résumerons en un tableau. (Tableau N°III).

### B.- Etude clinique

Nous n'avons retenu que les cancers primitifs du foie s'accompagnant d'hypoglycémies sévères.

#### 1) Fréquence de l'hypoglycémie dans l'évolution des hépatomes.

Elle est très rare. Si dans plusieurs séries portant sur un grand nombre d'hépatomes elle n'est pas citée, dans deux séries portant l'une sur 100 cas (EDMONSON et coll.) et l'autre sur 108 cas (Mac DONALD), sa



fréquence est appréciée à 1 %. D'autres auteurs, se fondant sur des séries de 240 cas (PAYET) et 250 cas (HOU), paraissent considérer l'hypoglycémie comme assez fréquente sans toutefois citer de chiffre.

Mc FADZEAN et YEUNG par contre dans une étude portant sur 27 malades chinois appartenant à la communauté de Hong-Kong et tous porteurs d'hépatomes vérifiés histologiquement, relèvent 9 cas qui ont présenté une symptomatologie hypoglycémique persistante. Soit un pourcentage de 33 %.

Deux remarques peuvent expliquer ce dernier résultat :

- la grande fréquence des cancers primitifs du foie en Extrême Orient, rares en Europe et aux Etats-Unis (0,47 % des autopsies).
- la recherche systématique de l'hypoglycémie par Mc FADZEAN et YEUNG.

2) L'hépatome hypoglycémiant est plus fréquent chez l'homme surtout entre 40 et 50 ans.

Mais la femme n'en est pas épargnée ainsi que nous le constatons dans notre tableau.

3) Particularités cliniques de l'hypoglycémie des hépatomes :

L'apparition du tableau hypoglycémique est précédée dans la grande majorité des cas par une considérable altération de l'état général et la découverte à l'examen clinique de l'hépatomégalie tumorale.



Plus rarement la symptomatologie hypoglycémique est inaugurale. Le malade de BEERS et MORTON est amené en coma hypoglycémique à l'hôpital ainsi que celui d'IMPERATO et coll.

Le malade de KRECKE et coll. a été hospitalisé pour agitation psychomotrice et troubles du comportement survenant à jeun, en rapport avec des accès d'hypoglycémie.

Mais quel que soit le motif de l'admission on trouve le plus souvent chez ces malades, par l'interrogatoire, puis au cours de l'hospitalisation, une symptomatologie d'hypoglycémie organique sans autre particularité.

Ce qui est plus remarquable, c'est de constater dans la majorité des cas l'absence de signes d'insuffisance hépatique lors de l'apparition de l'hypoglycémie.

Les signes de décompensation, ictère, ascite n'apparaissent le plus souvent qu'en fin d'évolution. Notre cas fit exception à cette règle.

La durée d'évolution du syndrome hypoglycémique est courte, elle ne dépasse pas en moyenne 2 à 3 mois. Elle était cependant plus longue dans les cas d'ENGEL (1 an) et d'IMPERATO et coll. (1 an 1/2).

La mort le plus souvent est due à un coma hypoglycémique irréversible.

On signale peu de complications dues à l'hypoglycémie si ce n'est au point de vue neurologique des paralysies



transitoires (ENGEL, OLMER), des altérations de l'EEG. comme dans notre cas. Au point de vue cardiaque 4 observations dont la nôtre font mention d'anomalies du tracé électrocardiographique. (ENGEL, KLEIN et coll. IMPERATO et coll.).

#### 4) La nature des lésions anatomiques

Une laparotomie exploratrice avec biopsie hépatique a été pratiquée dans plusieurs cas (ELLIOTT, BEERS, BRAKIER, KLEIN, OLMER, SCHONFELD).

Le diagnostic de cancer primitif du foie se trouve ainsi confirmé et l'exploration du pancréas permet jusqu'à un certain point d'éliminer une tumeur insulaire.

Le foie est toujours remplacé par une énorme masse tumorale de plus de 2 kg. (moyenne 4,5 kg). La tumeur occupe selon les auteurs 70 à 80 % de la glande hépatique.

L'examen histologique montre dans tous les cas un épithélioma hépatocellulaire développé sur la base d'une cirrhose sauf dans 2 cas, (THOMPSON-HILFERTY) et (LEBACQ) où il s'est agi d'un cholangiome malin non accompagné de cirrhose.

Des métastases se retrouvent dans plus de la moitié des cas. Elles sont surtout pulmonaires, quelquefois généralisées.



Le pancréas est le plus souvent normal macroscopiquement et à l'examen histologique sauf dans le cas de ENGEL où une lymphangite carcinomateuse a été constatée à son niveau.



| Auteurs                    | Sexe<br>Age<br>Race | Bilirubinémie      | Fonctions hépatiques   |                   |            | Réponse à<br>l'Adrénaline | Glycémie la<br>plus basse | Fo<br>po |
|----------------------------|---------------------|--------------------|------------------------|-------------------|------------|---------------------------|---------------------------|----------|
|                            |                     |                    | Test de<br>floculation | Phosph.<br>alcal. | B. S. P.   |                           |                           |          |
| NADLER-WOLFER<br>1929      | M, 30, Noire        | 0,7 mg%            | -                      | -                 | N          | Ø                         | 0,13 g°/oo                | 3,3      |
| CRAWFORD<br>1931           | M, 42, Noire        | I.I. 6,8           | -                      | -                 | -          | -                         | 0,25 g°/oo                | 4,       |
| BEERS-MORTON<br>1935       | M, 65, bl.          | I.I. 14            | -                      | -                 | 20 % à 30' | -                         | 0,10 g°/oo                | 4,5      |
| ENGEL<br>1942              | F, 41, bl.          | 0,45 mg%           | N                      | -                 | N          | Ø                         | 0,10 g°/oo                | 2,4      |
| BERGWALL<br>1942           | F, 55, bl.          | -                  | -                      | -                 | -          | +                         | 0,30 g°/oo                | 4,8      |
| BRAKIER-BETZ<br>1951       | M, 27, bl.          | 3,25 mg%           | -                      | -                 | -          | -                         | 0,29 g°/oo                | 5,2      |
| THOMPSON-HILFERTY<br>1952  | M, 27, noire        | 1,8 mg%            | +                      | 6,0 U.B.          | 35 % à 45' | -                         | 0,20 g°/oo                | 3,1      |
| KHAIRA<br>1956             | M, 42, jaune        | I.I. 13            | N                      | -                 | -          | -                         | 0,15 g°/oo                | 1        |
| Mc FADZEAN-YEUG<br>1956    | 9 cas, jaune        | -                  | -                      | -                 | -          | Ø ou (+)                  | 0,20 à 0,51 g°/oo         | 1        |
| KLEIN et coll.<br>1959     | F, 62, bl.          | 0,9 mg%            | N                      | 4,7 U.B.          | 47 % à 30' | (+)                       | 0,17 g°/oo                | 1        |
| KRECKE et coll.<br>1959    | M, 71, bl.          | ictère<br>terminal | +                      | 20 U.B.           | 22 % à 45' | Ø                         | 0,31 g°/oo                | 4,2      |
| DEROT et coll.<br>1960     | M, 57, bl.          | -                  | (+)                    | -                 | -          | -                         | 0,28 g°/oo                | 4,8      |
| SCHONFELD et coll.<br>1961 | M, 27, noire        | N puis ↗           | +                      | -                 | 21 % à 45' | -                         | 0,46 g°/oo                | 4,7      |
| OLMER et coll.<br>1962     | M, 44, bl.          | N                  | Ø                      | -                 | 28 % à 45' | -                         | 0,30 g°/oo                | 3,0      |
| LANDAU et coll.<br>1962    | M, 42, noire        | 1,2 mg%            | +                      | 24 U.K.A.         | 24 % à 45' | Glucagon (+)              | 0,17 g°/oo                | 2,5      |
| BECKER et coll.<br>1963    | M, 36, noire        | -                  | -                      | -                 | 22 % à 45' | -                         | 0,10 g°/oo                | 3,2      |
| IMPERATO et coll.<br>1965  | M, 57, bl.          | 0,6 mg%            | -                      | 40,4 U.B.         | -          | -                         | 0,26 g°/oo                | 6,8      |
| LEBACQ et coll.<br>1966    | F, 64, bl.          | -                  | N                      | -                 | -          | Glucagon +                | 0,36 g°/oo                | -        |
| PARAF et coll.<br>1967     | M, 43, bl.          | ↗                  | -                      | -                 | -          | Glucagon Ø                | 0,35 g°/oo                | 3,7      |
| Cas personnel              | M, 48, bl.          |                    | +                      | -                 | -          | Glucagon Ø                | 0,14 g°/oo                | 2,5      |

Légende : N = normal  
 Ø = négatif  
 (+) = légèrement positif  
 I.I. = Icteric index

| Anatomie Pathologique |                          |                      | Dosage de l'Insuline      |                                  |              | Teneur en glycogène |          | Durée d'évolution de l'hypoglycémie |
|-----------------------|--------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------|---------------------|----------|-------------------------------------|
| se ?                  | Pancréas                 | Métastases           | Sérum                     | Tumeur                           | Pancréas     | Tumeur              | Foie     |                                     |
|                       | N.                       | Poumons<br>Médiastin | A.E. Ø                    | A.E. Ø                           | A.E. 0,1 U/g | Ø                   | 800 mg%  | 3 M 1/2                             |
|                       | N.                       | Poumons              | -                         | -                                | -            | -                   | -        | 2 M                                 |
|                       | N.                       | Poumons              | -                         | B Ø                              | B. 0,11 U/g  | -                   | -        | 2 M                                 |
|                       | lymphangite<br>carcinom. | Généralisées         | -                         | -                                | -            | 43 mg%              | 45 mg%   | 12 M                                |
|                       | N.                       | Poumons              | -                         | -                                | -            | -                   | -        | 6 M 1/2                             |
|                       | N.                       | Ø                    | -                         | -                                | -            | -                   | -        | 1 M 1/2                             |
|                       | N.                       | Ø                    | -                         | -                                | -            | -                   | -        | 6 M                                 |
|                       | N.                       | Ø                    | -                         | -                                | -            | -                   | -        | 25 jours                            |
|                       | ?                        | ?                    | -                         | -                                | -            | ↗                   | ↘        | 2 M à 11 M                          |
|                       | -                        | -                    | -                         | -                                | -            | -                   | -        | 1 M                                 |
|                       | N.                       | Ø                    | -                         | B Ø                              | B très ↘     | -                   | -        | 1 M                                 |
|                       | N.                       | Ø                    | -                         | -                                | -            | coloration<br>Ø     | (+)      | 1 M 1/2                             |
|                       | N.                       | Poumons              | DR : 100 µU/cc            | DR : 900 µU/cc<br>GE : 600 µU/cc | -            | -                   | -        | 2 M                                 |
|                       | N.                       | ?                    | -                         | -                                | -            | -                   | -        | 1 M                                 |
|                       | N.                       | Poumons              | GE : 1,2 µU/cc            | GE : Ø                           | GE : 1 U/g   | +                   | -        | 1 M                                 |
|                       | N.                       | ?                    | -                         | -                                | -            | -                   | -        | 2 M                                 |
|                       | N.                       | Généralisées         | -                         | -                                | -            | -                   | -        | 18 M                                |
|                       | -                        | -                    | GE : 100<br>RI : 17 µU/cc | GE : 86<br>RI : 32,6 µU/g        | -            | coloration<br>Ø     | ↘        | -                                   |
|                       | N.                       | Ø                    | RI : 24 µU/cc             | Coloration Ø                     | -            | +                   | ↘        | 11 jours                            |
|                       | N.                       | Ø                    | -                         | Ø                                | -            | 0,46 mg%            | 0,36 mg% | 24 jours                            |

Méthodes de dosage de l'Insuline : AE = animal entier

B = biologique, type non précisé

DR = diaphragme de rat

GE = graisse épидidymaire

### C.- Etude biologique

Elle est destinée à explorer le métabolisme du glucose par diverses épreuves destinées à mettre en évidence l'organicité de l'hypoglycémie.

#### A) Explorations statiques de la glycémie

Dans tous les cas publiés, l'hypoglycémie est en général franche, entre 0,10 et 0,50 g. o/oo.

Un jeûne de 8 heures entraîne dans 95 % de cas une hypoglycémie importante, le plus souvent accompagnée de signes cliniques impressionnants qui font interrompre l'épreuve.

L'épreuve du jeûne prolongé n'est en général pas réalisable dans ces cas.

En fait dans la majorité des cas des apports glucidiques très fréquents et importants sont nécessaires pour éviter les troubles hypoglycémiques (de 500 à 2 200 g. de glucides par jour en prises fractionnées ou en perfusions continues).

#### B) Explorations dynamiques

##### Les épreuves de charge en glucose exogène

##### 1.- Hyperglycémie provoquée per os.

Cette épreuve a été réalisée et rapportée dans



13 observations. Mais il convient de remarquer que certaines précisions en vue de l'interprétation de cette épreuve ne sont pas toujours indiquées par les auteurs, comme par exemple le régime alimentaire pendant les jours qui précèdent l'épreuve. Il faut regretter aussi que dans la plupart des observations, l'épreuve n'est pas prolongée au-delà de 3 heures.

En comparant les différentes courbes, on peut leur trouver une certaine unité. En effet :

- malgré des glycémies de départ très basses ( $< 0,50$ ) les flèches d'hyperglycémie sont importantes (en moyenne 1,40) et leur horaire se situe entre la première et la deuxième heure de l'épreuve.
- mais ce qui nous retiendra surtout, c'est l'existence et la durée de l'hypoglycémie.

#### L'existence de l'hypoglycémie

Mis à part le cas de LANDAU et coll. (l'épreuve ayant duré seulement 2 h 1/2), l'hypoglycémie se manifeste assez précocément dans tous les cas.

Le chiffre de départ ( $< 0,50$ ) est atteint

5 fois après 2 h.

6 fois après 3 h.

1 fois après 4 h. 1/2.



La durée de l'hypoglycémie :

Dans 3 cas seulement l'épreuve a été prolongée au-delà de 3 h. permettant de constater une onde hypoglycémique intense et durable. Dans les autres cas la survenue de malaises hypoglycémiques n'a pas permis la prolongation de l'épreuve.

En conclusion :

L'HGP per os se traduit en cas d'hépatome hypoglycémiant par une courbe différente de celle que l'on observe dans les hypoglycémies dues à des lésions hépatiques étendues d'autre origine.

Dans ces derniers cas, on observe en effet une courbe en plateau. Dans les hépatomes hypoglycémiants la courbe est comparable à ce que l'on trouve dans les hyperinsulinismes organiques c'est-à-dire une ascension et une diminution rapide de la glycémie suivie d'une onde hypoglycémique intense et prolongée.

Remarque :

Nous avons constaté dans plusieurs observations ainsi que dans la nôtre, qu'en fin d'évolution de l'hypoglycémie, la courbe est pratiquement plate se maintenant malgré la surcharge glucosée en permanence à des niveaux hypoglycémiques.



## 2.- Hyperglycémie intra-veineuse :

Cette épreuve qui a l'avantage d'éliminer les interférences digestives, étudie après détermination du coefficient K, l'assimilation glucidique. (FREY). Rarement pratiquée par les auteurs, cette épreuve ne fournit pas de résultats constants.

Dans notre observation, K est égal à 1,3 c'est-à-dire normal. (Remarquons que selon CONARD, la valeur moyenne de K est de 1,74. Elle serait beaucoup plus importante dans les hyperinsulinismes organiques.)

## Les épreuves stimulant la glycogénolyse

### 1.- Epreuve à l'adrénaline :

1 mg. d'adrénaline en solution à 1 pour mille est injecté par voie sous-cutanée, la glycémie est dosée toutes les 15 minutes.

L'hyperglycémie réactionnelle se traduit par une augmentation de la glycémie de départ de 0,50 g. en moyenne après 30 minutes. Cette augmentation serait le témoin d'une glycogénolyse hépatique normale.

Cette épreuve a été pratiquée dans 14 cas.

- Dans un seul cas (BERGWALL) la glycémie s'est élevée d'une façon notable (de 0,40 à 1,40 g. o/oo en 75 min.).



- Dans tous les autres cas la glycémie est restée inchangée ou s'est élevée de façon insignifiante.

Signalons l'étude faite par Mc FADZEAN et YEUNG. En comparant la réponse à l'adrénaline de leurs 9 cas d'hépatomes avec hypoglycémie à celle de 16 cas d'hépatomes sans hypoglycémie, ils constatent :

9 hépatomes hypoglycémisants : glycémie inchangée  
4 fois, hyperglycémie insignifiante  
5 fois.

16 hépatomes sans hypoglycémie : hyperglycémie nette mais retardée à la 60<sup>e</sup> mn.

## 2.- Epreuve au Glucagon :

1 mg. de glucagon est injecté par voie intra-veineuse et la glycémie dosée toutes les 10 min. Cette épreuve est d'interprétation plus difficile que la précédente en raison de la stimulation simultanée de l'insulino-sécrétion pancréatique par le glucagon, susceptible d'interférer avec la glycogénolyse hépatique.

L'épreuve au glucagon a été pratiquée dans 3 cas d'hépatomes hypoglycémisants dont le nôtre, et dans le cas de cholangiome malin de LEBACQ.



Elle n'a donné qu'une élévation insignifiante de la glycémie dans le cas de LANDAU et dans le nôtre, aucune modification dans le cas de PARAF.

Dans le cas de LEBACQ, la glycémie s'élève de façon nette mais modérée.

#### Conclusion :

Dans 95 % des cas d'hépatomes hypoglycémisants, la glycémie ne s'élève pas de façon notable après injection d'adrénaline ou de glucagon, ce qui laisse présumer une faille de la glycogénolyse hépatique. Cette défaillance de la glycogénolyse hépatique nous amène à l'étude de la teneur en glycogène dans le foie et dans la tumeur.

#### Teneur en glycogène hépatique

Elle a été étudiée dans 15 cas dont 8 cas de Mc. FADZEAN et dans le nôtre.

La comparaison des résultats obtenus est difficile en raison de la diversité des méthodes et du matériel (biopsie ou autopsie) utilisés.

De plus certains auteurs n'indiquent pas de teneur chiffrée.

Dans les 15 cas étudiés le contenu hépatique en glycogène a toujours été trouvé très diminué ou même nul.  
(la teneur normale du foie en glycogène est de 1,5 à 6 g. %.)



Exemples :

|                    |                      |                            |
|--------------------|----------------------|----------------------------|
| NADLER-WOLFER      | : méth. de PFLÜGER   | : 800 mg % g.              |
| ENGEL              | : méth. de PFLÜGER   | : 45 mg % g.               |
| Mc FADZEAN (8 cas) | : méth. à l'anthrone | : entre 100 et 150 mg % g. |
| Cas personnel      | : méth. à l'anthrone | : 0,36 mg % g.             |

En ce qui concerne le tissu tumoral, les résultats sont moins unanimes :

- dans 6 cas dont le nôtre, il n'y a pas ou guère plus de glycogène que dans le tissu hépatique.
- PARAF indique que dans son cas, la tumeur est riche en glycogène.
- Mc FADZEAN trouve le glycogène en quantité plus élevée dans la tumeur :  
entre 500 et 3000 mg. % g. après ponction biopsie  
entre 80 et 520 mg. % g. à l'autopsie.

L'observation N° 8 de Mc FADZEAN est intéressante à ce point de vue :

Son malade présentant un coma hypoglycémique reçoit en perfusion I.V. 350 g. de glucose. Après une heure, sa glycémie étant encore à 0,48 g o/oo, on lui injecte 1 mg. d'adrénaline par voie s.c., la glycémie tombe à 0,38 g o/oo. Une ponction biopsie de la tumeur faite à ce moment montre que celle-ci contient 3 g. % de glycogène .

Pour les auteurs, cette grande quantité de glycogène tumoral n'est utilisée que par la tumeur, l'hypoglycémie périphérique suggérant que ce glycogène n'est pas utilisable pour les besoins de l'organisme.



### Epreuves d'hypoglycémie provoquée

Ces épreuves ont été rarement pratiquées dans les cas d'hépatomes hypoglycémiant, car avec raison elles sont jugées dangereuses par la majorité des auteurs.

Une grande sensibilité à l'insuline exogène a été constatée par 2 auteurs (CRAWFORD et BRAKIER et coll.) de façon bien involontaire. Dans le premier cas, 40 U. d'insuline sont injectées au malade considéré comme atteint d'un coma diabétique. Il en résulte une aggravation spectaculaire du coma. Dans le 2<sup>e</sup> cas 10 U. d'insuline ordinaire injectées pour stimuler l'appétit d'un malade cachectique entraînent un coma profond avec une glycémie à 0,14 g. %.

Dans les deux cas des perfusions glucosées ont rétabli la situation.

Le test au Tolbutamide est positif chez le malade de LANDAU et coll. Injecté par voie I.V. 1 g. de tolbutamide entraîne une chute de la glycémie de 0,46 à 0,28 g o/oo et des malaises hypoglycémiques. Dans le cas de LEBACQ la chute de la glycémie est peu importante, moins de 30 %. L'insulinémie dosée parallèlement s'élève de 17 à 59 micro U/cc à la 30<sup>e</sup> min.

### Epreuve aux acides aminés :

Un seul test à la leucine a été pratiqué (LEBACQ) après ingestion de 0,15 g/kg de leucine. La chute de la glycémie n'est pas significative. Le test est considéré comme négatif.



### Dosages de l'insulinémie

Dès 1929, NADLER et WOLFER dans leur observation princeps, ont dosé l'insulinémie en raison de l'analogie clinique de leur cas avec les insulinomes.

Depuis lors, l'insulinémie a été dosée dans 6 cas à l'aide de techniques variées, ce qui rend assez difficile la comparaison des résultats.

| Les techniques :                                                                   | Les résultats :          |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| - activité biologique chez l'animal vivant (lapin): NADLER et WOLFFER . . . . .    | <u>néant</u>             |
| - hémi-diaphragme de rat<br>SCHONFELD et coll. . . . .                             | <u>100 micro U/cc</u>    |
| - graisse épидидymaire de rat<br>LANDAU . . . . .                                  | <u>normal</u>            |
| - méthode radio-immunologique<br>(technique de Hales et Randle)<br>PARAF . . . . . | <u>8 à 24 micro U/cc</u> |
| LEBACQ . . . . .                                                                   | <u>17 micro U/cc.</u>    |

### Dosage de l'insuline dans la tumeur

Sur 8 dosages publiés, 6 dosages n'ont révélé aucune activité insulinique (NADLER-WOLFER, BEERS et MORTON, KRECKE, LANDAU, PARAF, Cas personnel).

Mais SCHONFELD et coll. décèlent dans 1,5 g. de tissu



tumoral homogénéisé dans 100 cc de solution bicarbonatée, une activité insulinique élevée :

900 micro U/cc (diaphragme de rat)  
600 micro U/cc (graisse épидидymaire)

LEBACQ sur un fragment de biopsie (cholangiome malin) préparé dans l'alcool acide, décèle une activité insulinique de :

86 micro U/g (graisse épидидymaire) et  
32,6 " U/g d'insuline immunoréactive.

#### Dosage de l'insuline dans le pancréas

Le pancréas contient normalement 4 U d'insuline par g.

L'activité insulinique du pancréas en cas d'hépatome a été trouvée très diminuée avec les méthodes biologiques :

|                  |             |
|------------------|-------------|
| NADLER et WOLFER | 0,10 U/g    |
| BEERS et MORTON  | 0,11 U/g    |
| KRECKE et coll.  | non dosable |
| LANDAU et coll.  | 1 U/g       |

#### Etudes biologiques diverses

- Variation de la phosphorémie au cours d'une épreuve de charge en glucose I.V.

Elle a été étudiée par Mc FADZEAN et YEUNG dans 27 cas d'hépatomes dont 9 avec hypoglycémie.



La chute de la phosphorémie serait témoin de l'utilisation périphérique du glucose. Chez tous les malades en hypoglycémie, la phosphorémie reste inchangée ou diminue légèrement. Chez les autres malades les résultats sont très variables.

Ces auteurs concluent que l'utilisation périphérique du glucose est faible et que la consommation tumorale exagérée en glucose est responsable de l'hypoglycémie.

KLEIN et coll. constatent le même phénomène chez leur malade et arrivent à la même conclusion.

- Augmentation de la lactacidémie

Elle a été constatée par LANDAU et coll. qui trouvent chez leur malade des taux élevés : 46 à 55 mg. %.

-----



## D.- Diagnostic différentiel

Le diagnostic d'hépatome hypoglycémiant peut se poser dans les circonstances suivantes :

- 1) - En présence d'un malade atteint d'une hépatomégalie tumorale et chez lequel on suspecte un cancer primitif du foie, la survenue d'une hypoglycémie organique en fin d'évolution est un argument très sérieux.
- 2) - Si en présence d'une symptomatologie d'hypoglycémie organique l'hépatomégalie tumorale n'est pas évidente, on cherchera à l'expliquer par une tumeur insulaire hypoglycémiante. L'adénome langerhansien est en effet la cause la plus fréquente de l'hypoglycémie organique. Beaucoup plus rarement on pourra découvrir une TEPH de siège rétropéritonéal, abdominal ou thoracique. Un bilan complet clinique et radiologique sera nécessaire. Exceptionnellement cette exploration pourra conduire au diagnostic précoce d'un cancer de siège inattendu et opérable.  
Dans ce cas c'est donc le plus souvent à une laparotomie exploratrice avec biopsie hépatique que l'on devra recourir pour faire le diagnostic de cancer primitif du foie.
- 3) - On peut enfin se trouver devant le tableau



d'emblée complet et c'est le cas le plus fréquent:  
hépatome associé à une hypoglycémie organique.

Reste l'éventualité, rare selon DÈROT, d'un cancer  
secondaire du foie avec hypoglycémie. (BOULET et coll.)  
Il peut s'agir d'un envahissement métastatique du foie par un  
carcinome insulaire. (KEEN, MELLINKOFF). Mais un cancer épithé-  
lial d'autre origine peut également par un envahissement consi-  
dérable du foie, donner lieu à des manifestations d'hypoglycémie  
(BIELSCHOWSKY, DEROT, MARKS, TRANQUADA).

-----



- Chapitre IV -

DISCUSSION PHYSIOPATHOGENIQUE

L'unanimité est loin d'être faite sur une théorie physiopathogénique univoque, à propos des accidents hypoglycémiques. Bien au contraire, il y a presque autant de théories que de cas publiés.

En effet, toutes les hypothèses évoquées dans la littérature à propos des T.E.P.H. peuvent être évoquées. Toutefois le rôle du foie dans la régulation de la glycémie permet d'envisager des théories plus adaptées aux hépatomes hypoglycémisants.

A) - Théories mécaniques

- 1) - Compression du splanchnique et du ganglion coeliaque donnant lieu à un blocage du sympathique (SECKEL).
- 2) - Compression des veines pancréatico-duodénales (LAYSER)
- 3) - Irritation du système nerveux hépatique (KLEIN et coll., SIIVIS).

Selon les hypothèses 1 et 2 il y aurait sécrétion d'insuline par stimulation des cellules bêta du pancréas,



selon l'hypothèse 3, il y aurait diminution de la glycogénolyse.

Il semble que l'on peut écarter ces théories mécaniques. En effet :

- l'hypoglycémie est un symptôme rare dans l'évolution des tumeurs hépatiques et des volumineuses tumeurs abdominales;
- le rôle du système nerveux hépatique dans la glycogénolyse est très controversé. (MALLET GUY et FERULDI).

B) - Destruction fonctionnelle du foie (NADLER-WOLFER, DEROT et coll., OLMER).

Le foie est en effet le plus souvent remplacé à plus de 70 % par du tissu néoplasique et le parenchyme restant est le siège d'une cirrhose.

Cette réduction du parenchyme s'accompagnerait d'une compromission du parenchyme restant d'où :

Troubles du stockage et de la mobilisation du glycogène.

Nous avons vu que les réserves glycogéniques du foie sont en général effondrées, que l'adrénaline et le glucagon sont inefficaces.

Ce trouble s'expliquerait par une chute de l'activité



de la glucose-6-phosphatase évoquée par Mc FADZEAN, démontrée par LANDAU.

En effet, cet auteur a montré que du glucose et du galactose marqués mis en présence, in vitro, de tranches de foie tumoral, ne sont pas incorporés sous forme de glycogène, mais sont oxydés de façon importante.

Le foie tumoral ne présente pas d'activité glucose-6-phosphatasique. WEBER et CANTERO l'ont démontré aussi dans certains hépatomes expérimentaux. En effet, le foie du rat cancéreux n'utilise plus le glucose pour la synthèse du glycogène, mais le transforme en acide lactique par glycolyse anaérobie.

En conclusion, une diminution du stockage du glycogène dans le parenchyme hépatique du fait de la réduction de sa masse, accompagnée d'une incapacité de mobilisation du glycogène stocké dans le foie tumoral en raison de l'absence de glucose-6-phosphatase, peuvent expliquer l'hypoglycémie des hépatomes.

Une telle hypothèse soulève toutefois quelques remarques :

Pourquoi parmi les fonctions hépatiques, la fonction glycorégulatrice serait-elle seule troublée?

De plus les expériences de MANN et MAGATH sur l'animal, démontrent que 10 % du foie suffisent à maintenir une glycémie normale au repos.



Or dans la majorité des cas publiés, ces 10 % de parenchyme hépatique semblent subsister.

C) - Consommation exagérée de glucose par la tumeur

En raison du poids important des hépatomes, en raison aussi de la nécessité d'administrer de fortes doses de glucose pour maintenir la glycémie à la normale, certains auteurs ont invoqué cette hypothèse (Mc FADZEAN, KLEIN, SCHONFELD, LANDAU, BOUSVAROS, BARJON), corroborée par les considérations suivantes :

- la constance de la phosphorémie au cours des HGP,
- la teneur élevée en glycogène dans le tissu tumoral,
- la fixation accrue du glucose par le foie tumoral démontrée par LANDAU après cathétérisme d'une veine sus-hépatique,
- la diminution de l'émission de glucose par le foie, (LANDAU et coll. se sont basés sur le rythme de diminution sanguine du glucose marqué).

La théorie de la consommation exagérée de glucose par la tumeur n'est pas incompatible avec certains éléments de la théorie précédente (non mobilisation du glycogène stocké), si bien qu'il est permis d'envisager le mécanisme suivant :

hyperconsommation tumorale en glucose, stocké dans la tumeur sous forme de glycogène non utilisable par l'organisme.



D) - Activité hypoglycémiante de la tumeur : Hyperinsulinisme.

1) - Sécrétion d'insuline ou d'une substance insulinique  
par la tumeur

Cette hypothèse séduisante n'a été démontrée qu'une seule fois (SCHONFELD).

Pour expliquer ce phénomène d'hormonogenèse ectopique, il y a 2 hypothèses :

- a) la tumeur hépatique pourrait être secondaire à une tumeur insulaire métastasée sous forme de sarcome fuseau-cellulaire (KARSH, SKILLERN, HOLTEN).
- b) libération de certaines informations génétiques responsables de la sécrétion d'hormones, au niveau de la cellule cancéreuse. (MYERS).

2) - Sécrétion d'acides aminés par la tumeur entraînant  
une stimulation de la sécrétion pancréatique d'in-  
suline (BENHAMOU et coll., DENT et WALSH, FLOYD, SILVERSTEIN).

Une hyperaminoacidémie a été constatée plusieurs fois au cours des hépatomes. De plus, les hépatomes sont riches en acides aminés tels que la cystine, l'ethanolamine et l'acide bêta-aminoisobutyrique. Cependant, ces acides aminés ont peu de pouvoir hypoglycémiant. Mais il n'est pas impossible que les hépatomes puissent également libérer des acides aminés hypoglycémiants, telle la leucine.



3) - Stockage d'insuline dans la tumeur (UNGER et coll.)

Les cellules néoplasiques en raison d'un équipement enzymatique défectueux seraient incapables d'assurer la dégradation de l'hormone une fois stockée; lors de la nécrose de la tumeur, l'insuline serait déversée dans la circulation.

Cette théorie expliquerait pourquoi la symptomatologie hypoglycémique est souvent tardive et pourquoi elle ne se manifeste que dans certains hépatomes.

Dans le but de vérifier leur éventuelle action hypoglycémiante, il serait intéressant de reprendre l'étude des injections d'extraits de tumeur, comme l'ont tenté NADLER et WOLFER, il est vrai sans résultat.

Nous ne citerons que pour mémoire les hypothèses suivantes :

- Diminution de l'insulinase hépatique (LANDAU, SCHOLTZ et coll., HIRSKY)
- Troubles de la conjugaison insuline-protéine (AMROMIN)  
On connaît en effet le rôle du foie dans cette conjugaison.
- Inhibition par la tumeur des systèmes hyperglycémiants

On n'a jamais trouvé d'arguments biologiques en faveur d'une telle hypothèse.



Enfin la théorie de FROESCH qui repose sur des bases plus solides fait intervenir un trouble de la lipolyse. Des quantités moindres d'acides gras libres seraient à la disposition des tissus qui ne consommeraient donc que le glucose dont par ailleurs la production hépatique est réduite.

o  
o   o

L'unanimité est donc loin d'être faite sur un mécanisme physiopathogénique commun à tous les cas de T.E.P.H.

En ce qui concerne notre cas, nous pensons que c'est dans le foie lui-même que résidait la cause de l'hypoglycémie.

L'hyperconsommation tumorale en glucose et la réduction de la masse hépatique entravant la fonction glycogénique du foie, nous semblent être les explications les plus vraisemblables, sans toutefois que nous puissions exclure de façon absolue l'intervention d'un certain degré d'hyperinsulinisme.

-----



- Chapitre V -

LE TRAITEMENT

Etant donné l'évolution toujours fatale des hépatomes hypoglycémisants, il pourrait sembler illusoire d'envisager leur traitement. En fait, la thérapeutique sera dirigée non pas contre le processus tumoral mais visera à corriger le grave désordre métabolique qui l'accompagne, en l'occurrence l'hypoglycémie.

A) - Le traitement de l'hypoglycémie

Nous nous limiterons à quelques remarques en ce qui concerne le traitement symptomatique classique de l'hypoglycémie qui comprend :

- des mesures diététiques appropriées comprenant des repas fractionnés riches en glucides et en protides.
- l'administration de sucre ou d'aliments sucrés en cas de troubles mineurs,
- la perfusion I.V. de solutés glucosés en cas de coma hypoglycémique. Classiquement 20 cc d'un soluté à 30% suivi d'une perfusion d'un soluté isotonique sont préconisés pour éviter la survenue de perturbations de



l'osmolarité plasmatique.

Mais en cas d'hépatome hypoglycémiant des quantités bien plus importantes sont nécessaires. C'est l'état clinique et le niveau de la glycémie qui commanderont le rythme des perfusions.

C'est ainsi que les premiers cas décrits dans la littérature n'ont été traités qu'avec des apports glucosés importants par voie orale et intra-veineuse.

A côté de l'administration de glucose exogène, la stimulation de la production de glucose endogène a été tentée grâce à des substances médicamenteuses hypoglycémiantes. Nous insisterons davantage sur certaines de ces substances d'utilisation récente, qui posent des problèmes physiologiques intéressants quant à leur mode d'action.

Le glucagon : a été inefficace dans 4 cas, chez le malade de LEBACQ porteur d'un cholangiome malin, il n'a donné lieu qu'à une élévation modérée de la glycémie.

Les corticoïdes : Ils n'ont eu aucun effet sur l'hypoglycémie des malades de KLEIN, KRECKE, SCHONFELD, OLMER, DEROT, IMPERATO.  
Mc FADZEAN signale que ce traitement a entraîné une amélioration de l'hypoglycémie chez 2 de ses malades sur 3.



## Le diazoxide :

### - mode d'action

Il s'agit d'une benzothiadiazine non diurétique à action hypotensive et surtout hyperglycémiant. (DOLLERY, GRABER, KVAM). Le diazoxide agirait sur l'hypoglycémie selon 2 mécanismes (LOUBATIERES et coll.).

- 1) - libération de catécholamines (YABO). Cette libération entraînant une accélération de la glycogénolyse, une importante mobilisation des acides gras libres et une diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas.
- 2) - freination de la sécrétion d'insuline par les cellules béta du pancréas. (SELTZER).

### - résultats

Employé depuis 1964, dans la thérapeutique des hypoglycémies, le diazoxide a été efficace sur le plan de la glycorégulation dans les cas suivants : (cités par DARNAUD et coll.).

- hypoglycémies par sensibilisation à la leucine :  
16 cas.
- hypoglycémies essentielles de l'enfance :  
14 cas.
- Insulinomes sécrétants malins et bénins :  
46 cas, avec des doses allant jusqu'à 800 mg/j.
- T.E.P.H. :  
3 cas de sarcomes rétropéritonéaux.



- dans les hépatomes hypoglycémiants :

Le diazoxide a été inefficace dans les 2 cas rapportés par DARNAUD. L'échec de cette thérapeutique serait dû dans ces cas à l'insuffisance du tissu hépatique fonctionnel.

- Dans le cas de PARAF par contre, à raison de 600 mg. de diazoxide par jour, la glycémie est revenue rapidement à la normale. Mais malgré la persistance d'une glycémie normale le malade décède une dizaine de jours plus tard.
- Dans le cas de cholangiome malin de LEBACQ, c'est avec 300 mg. de diazoxide par jour que les hypoglycémies ont été corrigées. On ne possède pas de renseignements sur la durée de survie du malade.
- Dans notre cas, 300 mg. de diazoxide par jour n'ont eu aucune action sur l'hypoglycémie.

Les thérapeutiques utilisant le glucagon zinc retard et l'hormone de croissance humaine ne constituent à l'heure actuelle que des traitements expérimentaux. Ils ont été utilisés avec succès dans quelques cas d'hypoglycémie tumorale. MAHON et coll., ERNESTI et coll. ont obtenu des résultats satisfaisants avec une STH d'origine humaine chez trois malades, deux d'entre eux étaient porteurs de carcinomes insulaires, le troisième présentait un sarcome pelvien.

Mais comme ces substances ne sont efficaces que si le stock et la dynamique du glycogène hépatique sont normaux, il semble peu probable qu'elles puissent être utilisées



avec succès dans les cas d'hépatomes hypoglycémiant.

## B) - Le traitement du cancer

Les traitements anti-cancéreux, radiothérapie et antimitotiques classiquement inefficaces ont été suivis dans deux cas d'une amélioration de l'hypoglycémie et d'une survie intéressante.

Le malade de SNAPPER et coll. porteur d'un fibrosarcome du foie a vécu pendant 52 mois avec plusieurs périodes d'hypoglycémie, contrôlées par radiothérapie.

Le malade de HAYES et coll. porteur d'un neurofibrome intrahépatique a été bien amélioré par des perfusions de moutarde azotée dans la cavité abdominale.

### Reste le traitement chirurgical.

Si ce traitement dans certains cas de T.E.P.II. a pu entraîner la disparition post-opératoire des manifestations d'hypoglycémie, il n'a jamais été tenté à notre connaissance en cas d'hépatome hypoglycémiant.

D'ailleurs lorsque surviennent les accidents hypoglycémiques, l'envahissement néoplasique du foie est tel que toute tentative chirurgicale est illusoire.

En conclusion, si dans les cas d'hépatomes hypoglycémiant le désordre métabolique peut être transitoirement corrigé, le pronostic de ces cas n'en est pas moins toujours désespéré à assez brève échéance.



- C O N C L U S I O N S -

1) - L'étude d'une observation d'hépatome hypoglycémiant a été l'occasion d'une revue d'ensemble de ce problème.

2) - Dans le cas particulier rapporté, il s'est agi d'un épithélioma hépato-cellulaire développé sur la base d'une cirrhose micro-nodulaire.

3) - Chez le malade âgé de 48 ans, longtemps considéré comme cirrhotique et traité comme tel, les accidents hypoglycémiques sont survenus en fin d'évolution. Le malade est mort trois semaines après l'apparition des premiers accès hypoglycémiques.

4) - Le mécanisme de l'hypoglycémie a été évalué à l'aide de diverses épreuves biologiques :

- les courbes d'HGP par voie buccale avaient comme caractéristique une ascension en flèche suivie d'une hypoglycémie intense et prolongée;
- la courbe d'HGP par voie intraveineuse a été trouvée normale;
- l'épreuve au glucagon a été négative, de même que l'épreuve au diazoxide;



- la teneur en glycogène du tissu hépatique et du tissu tumoral a été trouvée très diminuée;
- la recherche d'insuline dans le tissu tumoral a été négative.

5) - Les divers examens ont fait conclure à une origine hépatique de l'hypoglycémie : le contenu glycogénique du foie ayant été trouvé effondré.

6) - L'hypoglycémie a été traitée par des perfusions glucosées qui sont devenues progressivement de plus en plus inefficaces. Le glucagon et le diazoxide ont été sans effet.

Le malade est mort dans un état de coma hypoglycémique irréversible.

7) - Par rapport aux observations analogues décrites dans la littérature, le cas décrit dans le présent travail se distingue par l'effondrement de la teneur en glycogène, aussi bien dans le tissu hépatique que dans le tissu tumoral.

Vu :

Strasbourg, le 17 février 1969.

LE PRESIDENT DE THESE

signé :

Professeur J. STAHL

Vu et Approuvé :

Strasbourg, le 18 février 1969

Pour le Doyen de la Faculté  
de Médecine

l'Assesseur,

signé : Professeur J. CALLOT



- B I B L I O G R A P H I E -

- AMBARD L., CHABANIER H.  
Les Glycémies.  
Presse Méd. 1921, 29, 787.
- AMBROMIN G.D.  
Suggested mechanism of extrapancreatic neoplasm and hypoglycemia.  
New Engl. J. Med., 1963, 268, 682.
- AUGUST J.T., HIATT H.H.  
Severe hypoglycemia secondary to a non pancreatic fibrosarcoma with insulin activity.  
New Engl. J. Med., 1958, 258, 17-20.
- BANTING F.G., BEST C.H.  
Pancreatic extracts.  
J. Lab. Clin. Med., 1921-1922, 7, 464-472.
- BANTING F.G., BEST C.H.  
The internal secretion of the pancreas.  
J. Lab. Clin. Med., 1921-1922, 7, 251-266.
- BARENGHI G.  
Les hypoglycémies au cours des tumeurs extra-pancréatiques. Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu (septième année).  
Flammarion éd. Paris, 1966, 183-196.
- BARJON P., LABAUGE R.  
Les tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes.  
Presse Méd. 1961, 69, 2635-2638.
- BARJON P.  
Hypoglycémie des tumeurs mésenchymateuses. Etude clinique de leur mécanisme.  
Montpellier Med., 1965, 67, 173-183.



- BECKER D.J., STERNBERG M.S., KALSER M.H., GABLES C.  
Hepatoma associated with hypoglycemia, polycythemia  
and hypercalcemia.  
J. Amer. Med. Ass., 1963, 186, 1018-1019.
- BEERS D.N., MORTON J.J.  
Primary carcinoma of liver with hypoglycemia.  
Amer. J. Cancer, 1935, 24, 51-55.
- BENHAMOU J.P., VIALLET A., FAUVERT R.  
Les manifestations paranéoplasiques des cancers primitifs du foie. Hypoglycémie.  
In: Les tumeurs malignes du foie. Journées françaises de gastro-entérologie. Paris, 1963, 205-207.  
Masson édit. Paris, 1963.
- BERGWALL A.  
Om symptomatologien och patogenesen vid spontana hypoglykämier.  
Hygiea (Stockh.) 1942, 15, 2325-2330.
- BERNARD C.  
Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux.  
1858, 2, 442.
- BERSON A.A., YALOW R.S.  
Plasma insulin in health and disease.  
Am. J. Med., 1961, 31, 874-881.
- BIELSCHOWSKY F.  
Zur Klinik und Pathologie der Spontanhypoglykämie.  
Klin. Wschr., 1932, 11, 1492-1494.
- BOSHELL B.P., KIRSCHENFELD J.J., SOTERES P.S.  
Extra-pancreatic insulin secreting tumor.  
New Engl. J. Med., 1964, 270, 338-341.
- BOULET P., BARJON P., SANY J.  
Hypoglycémie maligne et cancer secondaire du foie.  
Diabète (Le Raincy), 1964, 12, 209-213.
- BOUSVAROS G.A.  
Hypoglycemia in metastatic fibrosarcoma of liver.  
Brit. Med. J., 1960, 1, 836-838.



- BOWER B.F., GORDAN G.S.  
Hormonal effects of nonendocrine tumors.  
Ann. Rev. Med., 1965, 16, 83-118.
- BRAKIER T., BETZ H.  
Cancer primitif du foie et hypoglycémie.  
Acta clin. belg., 1951, 6, 140-152.
- CHAO C., YEUNG C., SHIH-PAO C., TEH-CH'UAN H.  
Primary carcinoma of liver; clinical observations on  
207 cases.  
Chinese H.J., 1962, 81, 303.
- CONN J.W.  
The diagnosis and management of spontaneous hypo-  
glycemia.  
J. Amer. Med. Ass., 1947, 134, 130-138.
- CONN J.W., SELTZER H.S.  
Spontaneous hypoglycemia.  
Amer. J. Med., 1955, 19, 460-478.
- CONARD V.  
Mesure de l'assimilation du glucose.  
Acta gastro. enter. belg., 1955, 18, 655, 727, 803.
- CRAWFORD W.H.  
Hypoglycemia with coma in a case of primary carci-  
noma of the liver.  
Amer. J. Med. Sci. 1931, 181, 496-502.
- CUSHING H.  
The Pituitary Body and Its Disorders.  
Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1912, 127 p.
- DARNAUD Ch., DENARD Y., MOREAU G., FREXINOS J., BEN-ABDERRAZIK,  
A.  
Fibrosarcome rétropéritonéal hypoglycémiant traité  
par le diazoxide.  
Le diabète, 1967, N°3, 211-217.
- DENT C.E., WALSH J.M.  
Primary carcinoma of liver: description of case with  
ethanolaminuria new and obscure metabolic defect.  
Brit. J. Cancer, 1953, 7, 166-180.



- DEROT M., GOURY-LAFONT M., RATHERY M., ROUDIER R.  
L'hypoglycémie dans les tumeurs malignes du foie.  
Diabète (Le Raincy), 1959, 7, 25-31.
- DEROT M., GOURY-LAFONT M., RATHERY M., ROUDIER R.  
Deux cas de tumeur maligne du foie révélée par des  
manifestations cliniques d'hypoglycémie.  
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1960, 76, 864-870.
- DEUIL R., TUGAYE A.  
Le diagnostic de l'hypoglycémie par tumeur maligne.  
Presse Méd., 1967, 75, 2178-2180.
- DOEGE K.W.  
Fibrosarcoma of the mediastinum.  
Ann. Surg., 1930, 92, 955-960.
- DOLLERY C.T.  
Action of Diazoxide.  
Brit. Med. J., 1962, 2, 337.
- DUBARRY J.J., AUCHE Y., BERNARD J.P., FAIVRE J.  
Quelques manifestations paranéoplasiques des tumeurs  
digestives.  
Ass. Med. Lang. Franc. 1966, p.159.
- EDMONDSON H.A., STEINER P.E.  
Primary carcinoma of the liver.  
A study of 100 cases among 48 900 necropsies.  
Cancer (Philad.), 1954, 7, 462-503.
- ELLIOTT C.A.  
Hepatic hypoglycemia associated with primary liver  
cell carcinoma.  
Trans. Ass. Amer. Phys. 1929, 44, 121-124.
- ENGEL R.  
Spontanhypoglykämie bei primärem Leberkrebs.  
Z. Klin. Med., 1942, 141, 92-102.
- ERNESTI M., MITCHELL M.L., RABEN M.S., GILBOA Y.  
Control of hypoglycemia with diazoxide and human  
growth hormon.  
Lancet, 1965, 1, 628.



- FIELD J.B., KEEN H., JOHNSON P., HERRING B.  
Insulin like activity of non pancreatic tumors associated with hypoglycemia.  
J. Clin. Endocr., 1963, 23, 1229-1236.
- FISCHLER F.  
Insulintherapie, "hypoglykämische Reaktion" und "glykoprive Intoxikation".  
Munch. Med. Wschr., 1923, 70, 1407-1409.
- FLOYD J.C., POWER L., RULL J., FAJANS S.S., CONN J.W.  
Insulin and I.L.A. in tissue extracts and plasma of patients with non pancreatic tumors associated with hypoglycemia.  
Clin. Res., 1963, 11, 297.
- FLOYD J.C. Jr.  
Stimulation of insulin secretion by amino-acids.  
Clin. Res., 1965, 13, 322.
- FREY G.  
L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse. Application au diagnostic des hyperinsulinismes organiques.  
Th. méd. Strasbourg, 1964, 79 p.
- FROESCH E.R., BURGI H., ZIEGLER W., BALLY P., LABHART A.  
Zur Pathogenese der tumorbedingten Hypoglykämie ohne Hyperinsulinismus.  
Schweiz. med. Wschr., 1963, 93, 1250-1255.
- FROESCH E.R.  
Hypoglykämie bei extrapankreatischen Tumoren.  
Schweiz. Med. Wschr., 1968, 98, 1130-1131.
- GILBERT DREYFUS, SEBAOUN J., DELZANT G.  
Les problèmes diagnostiques de l'hyperinsulinisme organique chez l'adulte.  
Rev. franc. Endocr. Clin., 1966, 7, 101-115.
- GRABER A.L., PORTE D., WILLIAMS R.H.  
Clinical use of Diazoxide and mechanism for its hyperglycemic effects.  
Diabètes, 1966, 15, 143.



GRAHAM E.A.

The application of surgery to the hypoglycemic state due to islet tumors of the pancreas and to other conditions.

Proc. Inst. Med. Chir., 1933, 9, 213-232.

HALES C.N., RANDLE P.J.

Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate.

Biochem. J., 1963, 88, 137-146.

HARRIS S.

Hyperinsulinism and Dysinsulinism.

J. Amer. Med. Ass. 1924, 83, 729-733.

HAYES D.M., SPURR C.L., FELTS J.H., MILLER E.C. Jr.

Von Recklinghausen's disease with massive intra-abdominal tumor and spontaneous hypoglycemia. Metabolic studies before and after perfusion of abdominal cavity with nitrogen mustard.

Metabolism 1961, 10, 183-199.

HOLTEN C.

Hypoglycemia Inducing Tumor Resembling Spindle Cell Sarcoma.

Acta Med. Scand. 1957, 157, 97-102.

HOU P.C.

Primary carcinoma of the liver in the community of Hong Kong.

Schweiz. Z. Path. Bakt., 1955, 18, 657-661.

HOU P.C., Mc FADZEAN A.J.S.

Glycogen in primary carcinoma of the liver.

J. Path. Bact., 1956, 72, 411.

HOWLAND G., CAMPBELL W.R., MALTBY E.J., ROBINSON W.L.

Dysinsulinism Convulsion and Coma due to Islet cell Tumor of Pancreas with Operation and Cure.

J. Amer. Med. Ass., 1929, 93, 673-679.

IMPERATO P.J., LIPTON M.S.

Hypoglycemia in primary carcinoma of liver.

N.Y.J. Med., 1955, 65, 2707-2710.



JOHN H.J.

Hyperinsulinism: Report of a case.  
J. Amer. Med. Ass., 1931, 97, 1708.

KARSH R.S., FREEDMANN H., BLUMENTHAL H.T.

Functional islet cell carcinoma metastasizing as spindle cell tumor. A possible clue to the riddle of extrapancreatic tumors causing hypoglycemia.  
Amer. J. Med. 1961, 30, 619-623.

KATSCH G., FOCKEN A.K.

Insulinproduzierendes Malignom mit eigentümlichem Verlauf.  
Z. klin. Med. 1955, 153, 438-449.

KEEN H.

Fluctuating hyper- and hypoglycemia associated with multiple hepatic tumors.  
Guy's Hosp. Rep., 1962, 3, 200-211.

KHAIRA B.S.

Primary carcinoma of liver presenting as hypoglycemia.  
Brit. Med. J., 1956, 1, 902-903.

KLEIN H., SANDER P., KLEIN S.P.

Spontaneous hypoglycemia associated with massive hepatoma : a review of current concepts and report of a case.  
Arch. intern. Med., 1959, 103, 273-278.

KRECKE H.J., LINKE A., MUELLER W.

Spontane Hypoglykämie bei primärem Lebercarcinom.  
Dtsch. Arch. klin. Med., 1959, 206, 102-118.

KÜHNLEIN E., MEYTHALER H.

Extrapankreatische Tumoren mit schwerer Spontanhypoglykämie.  
Ärztl. Forsch., 1958, 12, 189-204.

KVAM D.C., STANTON H.C.

Studies on Diazoxide Hyperglycemia.  
Diabetes 1964, 13, 639.



- LABHART A., FROESCH E.R., BÜRGI H.  
Pathogénèse et diagnostic différentiel des hypoglycémies.  
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu.  
Flammarton éd. 1963, 205-212.
- LANDAU B.R., WILLS N., CRAIG J.W., LEONARDS J.R., MORIWAKI T.  
The mechanism of hepatoma - induced hypoglycemia.  
Cancer (Philad.) 1962, 15, 1188-1196.
- LAURENT J.  
L'hypoglycémie tumorale. Aspects cliniques et biologiques.  
Th. méd. Nancy, 1967, 402 p.
- LAYSER H.  
On the relation of functional hyperinsulinism to viscerptosis, report of 21 consecutive cases.  
Amer. J. Dig. Dis., 1951, 18, 300-303.
- LEBACQ E., MEERSSEMAN F., LAMBERT R., DE CASPARO M.  
Hypoglycémies accompagnant un cholangiome malin contrôlées par le diazoxide.  
Soc. d'Endocrin., Séance du 2 juin 1966.  
Ann. d'Endocrinologie.
- LINQUETTE M., LEPRAT J.  
Les syndromes endocriniens paranéoplasiques : dans  
Les Syndromes Paranéoplasiques, 69-94.  
XXXV<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine.  
Masson édit. Paris, 1965.
- LOUBATIERE A., MARIANI R.N., ALRIC R., RIBES G., MALBOSC H. de, CHAPAL J.  
Mécanisme d'action d'un sulfanomide hyperglycémiant: le Diazoxide.  
Ann. Endocr. 1966, 27, 787-794.
- LOWBEER L.  
Hypoglycemia producing extrapancreatic neoplasms a review.  
Amer. J. Clin. Path., 1961, 35, 233-243.



- Mc CLENAHAN W.V., NORRIS G.W.  
Adenoma of the islands of Langerhans with associated hypoglycemia.  
Amer. J. Med. Sci. 1929, 177, 93-97.
- Mc DONALD R.A.  
Primary carcinoma of liver.  
Arch. Intern. Med., 1957, 99, 266-279.
- Mc FADZEAN A.J.S., YEUNG T.T.  
Hypoglycemia in primary carcinoma of the liver.  
Arch. Intern. Med., 1956, 98, 720-731.
- MAHON W.A., MITCHELL M.L., STEINER J., RABEN M.S.  
Effect of human growth hormone on hypoglycemic states.  
New Engl. J. Med., 1962, 267, 1179-1183.
- MALLET-GUY P., FEROLDI J.  
Physiologie des nerfs du foie.  
Rev. Int. Hepatol. 1966, 16, 911-925.
- MANN F.C.  
The effects of complete and of partial removal of the liver.  
Medicine (Baltimore) 1927, 6, 419.
- MANN F.C., MAGATH T.B.  
Studies on the physiology of the liver.  
II. The effect of the removal of the liver on the blood sugar level.  
Arch. Intern. Med. 1957, 46, 255.
- MARKS V., ROSE F.C.  
Hypoglycemia associated with Extra-Pancreatic Neoplasms.  
In Hypoglycemia pp. 187-207. Blackwell Scientific publications Oxford, 1965.
- MELLINKOFF S.M., TUMULTY P.A.  
Hepatic hypoglycemia. Its occurrence in congestive heart failure.  
New Engl. J. Med., 1952, 247, 745-750.



- MEHRING J. von, MINKOWSKI O.  
Diabetes mellitus nach Pankreas-Extirpation.  
Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol., 1890, 26, 371.
- MIRSKY I.A., PERISUTTI G.  
Effect of insulinase-inhibitor on hypoglycemic action of insulin.  
Science, 1955, 122, 559.
- MYERS W.P.L., TASHIMA C.K., ROTSCCHILD E.O.  
Endocrine syndromes associated with nonendocrine neoplasms.  
M. Clin. North America, 1966, 50, 736-778.
- NADLER W.H., WOLFER J.A.  
Hepatogenic hypoglycemia associated with primary liver cell carcinoma.  
Arch. Intern. Med. 1929, 44, 700-710.
- NISSAN S., BAR-MAOR A., SHAFRIR E.  
Hypoglycemia associated with extrapancreatic tumors.  
New Engl. J. Med. 1968, 278, 177-183.
- OLEESKY S., BAILEY I., SAMOLS E., BILKUS D.  
A fibrosarcoma with hypoglycemia and a high serum insulin level.  
Lancet, 1962, 2, 378-380.
- OLMER J., MONGIN M., MURATORE R., CALOTHY G.  
La forme hypoglycémique du cancer primitif du foie.  
Marseille Méd., 1962, 99, 108-112.
- PAPAIIOANNOU A.N.  
"Tumors other than insulinomas associated with hypoglycemia.  
Surg. Gynec. Obstet. 1966, 123, 1093-1109.
- PARAF A., RAUTUREAU J., TEXIER J.  
Hypoglycémie et cancer primitif du foie. Dosages hormonaux. Action du diazoxide.  
Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, 118, 131-138.
- PAYET M., CAMAIN R., PENE P.  
Le cancer primitif du foie. Etude critique à propos de 240 cas.  
Rev. Int. Hepat. 1956, 6, 1-86.



PHILLIPS A.W.

Hypoglycemia with Hypertrophy of Islands of Langerhans.

J. Amer. Med. An. 1931, 96, 1195.

PORGES

"Sur l'hypoglycémie dans la maladie d'Addison et chez les chiens décapsulés."

Ztschr. f. klin. Med. 1909, 69, 341.

POTTER R.P.

Intrathoracic tumors : case report.

Radiology 1930, 14, 60-61.

RAUTUREAU J.

Les adénomes Langerhansiens sécrétants.

Th. Med. Paris, 1965, 113 p.

ROSSELIN G., ASSAN R., FREYCHET P., DOLAIS J., TCHOBROUTSKY G.

Insuline, glucagon et hormone somatotrope plasmatique dans 5 cas de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes.

Presse Méd. 1967, 75, 1045-1050.

SAMOLS E., MARKS V.

The treatment of hypoglycemia with diazoxide.

Proc. Roy. Soc. Med. 1966, 59, 811.

SCHOLTZ D.A., WOOLNER L.B., PRIESTLEY J.T.

Spontaneous hypoglycemia associated with fibrogenic tumor : report of two cases.

Ann. Intern. Med. 1957, 46, 796-807.

SCHONFELD A., BABOTT D., GUNDERSEN K.

Hypoglycemia and polycythemia associated with primary hepatoma.

New Engl. J. Med. 1961, 265, 231-233.

SECKEL H.P.G.

Postmortem hepatic glycogenolysis in hyperinsulinism and glycogen disease.

J. Clin. Invest. 1939, 18, 723-731.



- SELTZER H.S., ALLEN E.W.  
Inhibition of Insulin secretion in Diazoxide diabetes.  
Diabetes, 1965, 14, 439.
- SIGWALD J.  
L'hypoglycémie.  
Th. Méd. 1932, N°172, 320 p. Paris,
- SILVERSTEIN M.N., WAKIM K.C., BAHN R.C., DECKER R.H.  
Role of tryptophan metabolites in the hypoglycemia associated with neoplasia.  
Cancer, 1966, 19, 127-133.
- SILVIS R.S., SIMON D.S.  
Marked hypoglycemia associated with non pancreatic tumors.  
New Engl. J. Med., 1956, 254, 14-17.
- SKILLERN P.G., Mc CORMACK L.J., HEWLETT J.S., CRILE G. Jr.  
Hyperinsulinism due to islet cell tumors stimulating sarcoma. A report of two cases of large tumors composed of round and spindle cells associated with hypoglycemia.  
Diabetes 1959, 3, 133-140.
- SNAPPER I., SCHRAFT W.C., GINSBERG D.M.  
Severe hypoglycemia due to fibrosarcoma of the liver.  
Maandschr. Kindergeneesk. 1964, 32, 337-347.
- THOMPSON C.H., MURPHY D.J.  
Primary carcinoma of the liver (cholangioma) with hypoglycemic convulsions.  
Gastroenterology, 1952, 20, 158-165.
- TRANQUADA R.E., BENDER A.B., BEIGELMAN P.M.  
Hypoglycemia associated with carcinoma of the cecum and syndrome of testicular feminization.  
New Engl. J. Med., 1962, 266, 1302-1306.
- TUTTLE G.H.  
Liver cancer with hyperinsulinism.  
New Engl. J. Med., 1931, 204, 1039-1041.



- UNGER R.H., LOCHNER J. de V., EISENTRAUT A.M.  
Identification of insulin and glucagon in a broncho-  
genic metastasis.  
J. Clin. Endocr. 1964, 24, 823-831.
- UNGER R.H.  
The riddle of tumor hypoglycemia.  
Amer. J. Med. 1966, 40, 325-330.
- WAGNER R., PARNAS J.K.  
Über eine eigenartige Störung des Kohlenhydratstoff-  
wechsels und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus.  
Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 1921, 25, 361-384.
- WARGON H.  
Les hypoglycémies tumorales.  
Méd. Int., 1968, 3, 301-314.
- WEBER G., CANTERO A.  
Glucose-6-phosphatase activity in normal precancerous  
and neoplastic tissues.  
Cancer Res., 1955, 10, 105-108.
- WHIPPLE A.O., FRANTZ V.K.  
Adenoma of islet cells with hyperinsulinism a review.  
Ann. Surg., 1935, 101, 1299-1335.
- WHIPPLE A.O.  
The surgical therapy of hyperinsulinism.  
J. Int. Chir. 1938, 3, 237-276.
- WILDER R.M., ALLAN F.N., POWER M.H., ROBERTSON H.E.  
Carcinoma of the islands of the pancreas. Hyperinsu-  
linism and hypoglycemia.  
J. Amer. Med. Ass., 1927, 89, 348-355.
- WYSS F.  
L'hormonogenèse ectopique.  
Triangle: Journal Sandoz des Sciences Médicales.  
1967, 8, 96-100.
- YABO R., VIKTORA J., STAQUET M., WOLFF F.  
Studies concerning the hyperglycemic effects of  
diazoxide and its mode of action.  
Diabetes 1965, 14, 591-594.
-



- Table des Matières -

|                                                                                                      | Pages |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <u>Chapitre I.- HISTORIQUE</u> . . . . .                                                             | 2     |
| A) Evolution des idées concernant les hypoglycémies en général et tumorales en particulier . . . . . | 2     |
| B) Observation Princeps d'ELLIOTT rapportée par NADLER et WOLFER .                                   | 12    |
| <u>Chapitre II.- OBSERVATION PERSONNELLE</u> . . . . .                                               | 17    |
| A) Etude clinique . . . . .                                                                          | 17    |
| B) Examen anatomo-pathologique . . .                                                                 | 25    |
| C) Exploration du métabolisme glucidique . . . . .                                                   | 30    |
| <u>Chapitre III.- LES HEPATOMES HYPOGLYCEMIANTS D'APRES LES DONNEES DE LA LITTERATURE</u> . .        | 36    |
| A) Généralités . . . . .                                                                             | 36    |
| B) Etude clinique . . . . .                                                                          | 37    |
| C) Etude biologique . . . . .                                                                        | 42    |
| D) Diagnostic différentiel . . . . .                                                                 | 53    |
| <u>Chapitre IV.- DISCUSSION PHYSIOPATHOGENIQUE</u> . . . .                                           | 55    |
| <u>Chapitre V.- LE TRAITEMENT</u> . . . . .                                                          | 62    |
| <u>CONCLUSIONS</u> . . . . .                                                                         | 67    |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u> . . . . .                                                                       | I     |

-----





